



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**Place des fluoroquinolones dans le traitement des
infections urinaires dans les établissements de
santé lorrains**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 juillet 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Oussama ELLATIFI**

Né le 27 février 1986 à Béni-Mellal (Maroc)

Membres du Jury

Président:	Raphaël DUVAL,	Maître de Conférences Universitaire, laboratoire de microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie Nancy.
Directrice de thèse :	Béatrice DEMORE,	MCU-PH de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.
Juges :	Lorraine LETRANCHANT,	Infectiologue, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.
	Emmanuelle BOSCHETTI,	Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**Place des fluoroquinolones dans le traitement des
infections urinaires dans les établissements de
santé lorrains**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 juillet 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Oussama ELLATIFI**

Né le 27 février 1986 à Béni-Mellal (Maroc)

Membres du Jury

Président:	Raphaël DUVAL,	Maître de Conférences Universitaire, laboratoire de microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie Nancy.
Directrice de thèse :	Béatrice DEMORE,	MCU-PH de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.
Juges :	Lorraine LETRANCHANT,	Infectiologue, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.
	Emmanuelle BOSCHETTI,	Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Louis MERLIN	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL		<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	87	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	85	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	85/86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	86	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	87	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	86	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	85	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	87	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	86	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	85	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	86	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	85	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	87	<i>Pharmacologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	86	<i>Mycologie, Botanique</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	87	<i>Pharmacie galénique</i>
	85	
 PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
 PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À Madame le Docteur Béatrice Demoré,

MCU-PH de Pharmacie Clinique, Service de Pharmacie de l'Hôpital Brabois Adultes, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Je vous adresse ma plus sincère reconnaissance pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils précieux.

Merci pour tous les cours que vous nous avez enseignés.

À Monsieur le Docteur Raphaël DUVAL,

Maître de conférences universitaire, laboratoire de microbiologie clinique, Groupe d'Etude des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament, faculté de pharmacie Nancy

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de présider ma thèse et de votre disponibilité.

Merci pour tous les cours et travaux pratiques que vous nous avez enseignés.

À Madame le Docteur Emmanuelle BOSCHETTI,

Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ma thèse et de votre disponibilité. Merci pour toutes les connaissances que vous avez su me transmettre au travers de mon stage hospitalier.

À Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT,

Infectiologue, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ma thèse et de votre disponibilité.

À mes parents,

Sans qui je n'aurais pas été là aujourd'hui.

Je vous remercie pour votre éducation, tout votre soutien, votre patience, votre compréhension et tout votre amour. Vous m'avez permis de réaliser et de mener à bien ces études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mes sœurs Rajae et Imane, et à mes frères Mehdi et Hamza,

Merci pour votre sourire et votre joie de vivre. Merci pour tous les moments qu'on a partagés, qu'on partage et qu'on partagera ensemble, encore et encore...

À Fahd,

Merci pour ton sourire et ta joie de vivre.

À Hiba et Abderahman,

Ma nièce et mon neveu adorés.

À mon grand-père Abdellah,

Que dieu ait ton âme...

À mon grand-père Ayssa et ma grand-mère Kaltoum et à ma grand-mère Habiba,

À Lakshmi RUGHOO,

Interne en pharmacie hospitalière et des collectivités

*Je tiens à te remercier pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton aide pour réaliser cette thèse.
Merci pour les articles.*

À Ahmed Sheikh Hassan,

Merci d'avoir été et d'être toujours là, dans les moments difficiles comme dans les moments les plus heureux. Et merci plus spécifiquement pour m'avoir encouragé à me remettre au travail quand cela était nécessaire.

À Vanessa PHILIPPE, Anne CHANSON, Hélène DE LA BARRIERE, Sandrine GARNIER et Stéphanie PERDREAU,

Merci pour tout ce que j'ai appris avec vous lors de mes stages.

À Adil alias Alain, Nassim, Hicham, Mounir et Siham,

À Mahaut, Iulia, Arnaud, Pol, Anne-Sophie, Hugo, Vithyrvie, Sidonie, Kévin, Mélanie, Fabiola, Marie, Eloi, Eyram, Adil, Hicham, Gaspard, Gdh, Nicolas, Myriam, Pauline, Sarah, Déphine, Hugues...

Parce que vous le valez bien !

Merci pour la danse de salsa Marie !

Je n'oublierai jamais le volume des cours qu'on a bossés ensemble Eyram !

Oui je sais on est invincibles au baby-foot Gdh !

À madame BLANCHET et monsieur JOLY,

Merci pour tout ce que j'ai appris avec vous.

À Marie-Joe mon ananas et Sandrine mon kiwi,

Vous êtes formidables, merci pour tous les moments qu'on a partagés ensemble !

À monsieur Jean-Jacques SERRIER

Merci de votre accueil dans votre pharmacie et surtout de votre confiance.

À tous mes collègues de travail, mes Maîtres de stages passés et présents,

Vous m'avez tous apporté, chacun à votre manière, un peu de votre savoir. Pour cette raison, un grand merci.

À toutes les personnes que j'aurais oubliées de citer précédemment,

Veillez m'en excuser par avance.

Sommaire

Sommaire	1
Liste des Tableaux	5
Liste des Figures	5
Liste des abréviations	6
Introduction.....	8
1^{ère} partie : Infections urinaires	10
I. Anatomie de l'appareil urinaire.....	10
A. Les reins.....	11
B. Les uretères	11
C. La vessie.....	11
D. L'urine.....	12
II. Terminologie	12
A. Les infections urinaires simples.....	12
B. Les infections urinaires compliquées	12
C. La notion de bactériurie asymptomatique.....	13
III. Epidémiologie des infections urinaires	13
A. Infections urinaires communautaires (IUC)	13
B. Microorganismes impliqués	14
C. Infections urinaires nosocomiales (IUN)	15
IV. Rappel sur la physiopathologie des infections urinaires.....	15
V. Diagnostic des infections urinaires.....	16
A. Les bandelettes urinaires(BU)	16
B. L'Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU).....	17
VI. Prise en charge des infections urinaires avant les recommandations 2008 de l'AFSSAPS	18
A. Au début des années 2000.....	18
1. Cystite.....	18
2. Pyélonéphrite	19
3. Prostatite	20
4. Bactériurie asymptomatique.....	21
5. Infection urinaire chez la femme enceinte	21
B. À partir de 2005.....	22
1. Cystite aiguë simple.....	22

2.	Cystite récidivante	23
3.	Cystite compliquée	24
4.	Pyélonéphrite aiguë (PNA)	24
5.	Bactériémie à point de départ urinaire	26
6.	Bactériurie asymptomatique	26
7.	Prostatite	27
VII.	Prise en charge des infections urinaires (recommandations 2008 AFSSAPS)	29
A.	Cystite aiguë simple	29
1.	Examens recommandés	29
2.	Traitement	29
3.	Surveillance	30
B.	Cystite aiguë compliquée	30
1.	Examens recommandés	30
2.	Traitement	31
C.	Cystites récidivantes	32
1.	Définition	32
2.	Bilan étiologique	32
3.	Prise en charge des épisodes de cystite récidivante	32
4.	Traitement prophylactique non antibiotique des cystites récidivantes	32
5.	Traitement prophylactique antibiotique des cystites récidivantes	33
D.	Pyélonéphrite aiguë simple	35
1.	Examens recommandés	35
2.	Traitement antibiotique des PNA simples	35
3.	Suivi	37
E.	Pyélonéphrite aiguë compliquée	37
1.	Examens recommandés	37
2.	Imagerie	37
3.	Traitement antibiotique des PNA compliquées	37
4.	Traitement urologique	38
5.	Suivi	39
F.	Prostatite aiguë	39
1.	Examens recommandés	39
2.	Imagerie	39
3.	Traitement médical des prostatites	39

4.	Traitement urologique des prostatites	40
5.	Suivi	40
G.	Infections urinaires de la femme enceinte.....	41
H.	Bactériurie asymptomatique.....	41
1.	Définition.....	41
2.	Dépistage.....	41
3.	Diagnostic biologique	42
4.	Traitement antibiotique des bactériuries asymptomatiques gravidiques.....	42
5.	Surveillance	42
I.	Cystite aiguë gravidique	43
1.	Examens recommandés	43
2.	Traitement antibiotique des cystites aiguës gravidiques.....	43
J.	PNA gravidique	44
1.	Examens recommandés	44
2.	Traitement antibiotique des PNA gravidiques	44
3.	Surveillance	45
VIII.	Changements dans la prise en charge des Infections Urinaires depuis 2008	45
	2^{ème} partie : la classe des Quinolones	47
I.	Structure.....	47
II.	Mode d'action et mécanismes de résistance.....	47
A.	Mode d'action	47
B.	Mécanisme de résistance.....	47
C.	Spectre utile	48
1.	Quinolones urinaires ou de 1 ^{ère} génération	48
2.	Quinolones systémiques ou de 2 ^{ème} génération	48
3.	Quinolones antipneumococciques.....	48
D.	Pharmacocinétique-pharmacodynamie.....	49
1.	Quinolones urinaires	49
2.	Quinolones systémiques de 2 ^{ème} génération et les nouvelles quinolones.....	49
E.	Principales indications thérapeutiques	49
1.	Quinolones urinaires	49
2.	Quinolones de 2 ^{ème} génération	49
3.	Quinolones antipneumococciques.....	52
F.	Effets indésirables	52

G.	Interactions médicamenteuses	53
H.	Précautions d'emploi et contre-indications	53
1.	Précautions d'emploi.....	53
2.	Contre-indications	54
I.	Posologie, mode d'administration	54
3^{ème}	partie : Etude réalisée	56
I.	Contexte de l'étude	56
A.	Réseau Antibiolor	56
1.	Présentation	56
2.	Les objectifs du réseau	57
3.	Structuration du réseau	58
4.	Axes de travail des différentes commissions et premiers résultats.....	59
B.	Evaluation des Pratiques Professionnelles.....	63
1.	L'EPP, contexte réglementaire	63
2.	Méthodes de l'EPP	63
3.	La Revue de Pertinence (RP)	64
C.	Revue de pertinence des prescriptions des fluoroquinolones.....	64
1.	Participants.....	64
2.	Fiche de recueil.....	65
3.	Analyse des fiches	68
4.	Calendrier	69
II.	Méthode.....	70
III.	Résultats-discussion de l'étude	70
1.	Analyse des prescriptions.....	70
2.	Analyse de conformité	73
	Conclusion	82
	Bibliographie	83

Liste des Tableaux

Tableau I : Traitement préventif des cystites récidivantes	23
Tableau II : Antibiothérapie probabiliste des Pyélonéphrites aiguës	26
Tableau III : Traitement de 2 ^{ème} intention d'une cystite aiguë simple par FQ	30
Tableau IV : Traitement d'une cystite aiguë compliquée.....	32
Tableau V : Traitement d'une cystite récidivante sans lien avec l'activité sexuelle	34
Tableau VI : Traitement d'une pyélonéphrite aiguë simple	36
Tableau VII : Quinolones	54
Tableau VIII : Index d'adéquation thérapeutique (11 ; 12 ; 21)	69
Tableau IX : Répartition des pathologies urinaires par sexe	71

Liste des Figures

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire (4).....	10
Figure 2 : Fiche de recueil.....	67
Figure 3 : Calendrier concernant l'EPP sur les FQ (11)	69
Figure 4 : Place des fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires.....	72
Figure 5 : Conformité de l'indication des fluoroquinolones	73
Figure 6 : Conformité du choix des molécules utilisées.....	74
Figure 7 : Conformité de la posologie des fluoroquinolones	75
Figure 8 : Conformité de la durée de traitement.....	76
Figure 9 : Conformité de la voie d'administration des fluoroquinolones	77
Figure 10 : Conformité de l'association des FQ à un autre antibiotique.....	77
Figure 11 : Index global de conformité	78

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Evaluation en Santé
ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ARS : Agence Régionale de Santé
ASC : Aire Sous la Courbe
ASP : Abdomen Sans Préparation
BU : Bandelette Urinaire
C1G : Céphalosporine de 1^{ère} Génération
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération
CC : Chemin Clinique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CI : Contre-Indication
CLIN : Commission de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME : Concentration Minimale Efficace
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
COMEDIMS : Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
CP : Comprimé
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CSAI : Commission Spécialisée des Anti-Infectieux
DDD : Defined Daily Dose
DDJ : Dose Définie Journalière
DID : Diabète Insulino Dépendant
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption
FAQSV : Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville
FMC : Formation Médicale Continue
FQ : Fluoroquinolones
g : gramme

HAS : Haute Autorité de Santé
IAT : Index d'Adéquation Thérapeutique
ID : Immuno-Déprimé
IM : Intra Musculaire
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IST : Infection Sexuellement Transmissible
IU : Infections Urinaires
IUH : Infection Urinaire Haute
IV : Intra Veineuse
JRI : Journées Régionales d'Infectiologie
Kg : Kilogramme
MCO : Médecine-Chirurgie et Obstétrique
OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations
Thérapeutiques
ORL : Oto Rhino Laryngologiste
PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire
PDCA : Plan, Do, Check, Act
PNA : PyéloNéphrite Aiguë
PSA : Antigène Spécifique de la Prostate
RMM : Revue de Morbi-Mortalité
RP : Revue de Pertinence
SC : Sous Cutané
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TDM : TomoDensitoMétrie
TPI : ToPoIsomérase
UIV : Urographie Intra Veineuse
URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Lorraine
VPN : Valeur Prédictive Négative
Vs : Versus

Introduction

En 2008, la France est le deuxième pays européen après la Grèce qui consomme le plus d'antibiotiques selon les données de l'European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) (1). En 2002, des recommandations nationales (circulaire n°272 du 2 mai 2002) ont été élaborées pour inciter les établissements de santé à définir et mettre en œuvre des politiques de maîtrise de l'antibiothérapie et des résistances bactériennes (2). En Lorraine, il existe un réseau d'Antibiologie, Antibiolor, qui a pour objectif l'optimisation du bon usage des antibiotiques dans les infections communautaires ou nosocomiales.

Les fluoroquinolones (FQ), commercialisées depuis 1985, sont des antibiotiques à large spectre et ayant une bonne diffusion dans la plupart des compartiments de l'organisme. Elles représentent néanmoins pour les établissements de santé une cause fréquente de mésusage et un facteur déterminant dans le développement de la multirésistance des *Staphylococcus Aureus*, des *Pseudomonas Aeruginosa*, des *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries aux antibiotiques, ainsi que dans l'émergence de pathogènes particulièrement virulents (3). Elles entraînent par ailleurs un surcoût non négligeable lorsqu'elles sont utilisées par voie parentérale et non par voie orale.

Dans le cadre d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP), le réseau Antibiolor a proposé la mise en place, à l'échelon régional, d'une revue de pertinence (RP) en deux tours sur la prescription des fluoroquinolones (FQ) dans les établissements de santé lorrains par rapport au référentiel local, l'Antibioguide.

Les objectifs régionaux de cette revue étaient d'éviter l'émergence de nouvelles résistances bactériennes, d'optimiser la prescription des FQ en évaluant la pertinence et la conformité des prescriptions des antibiotiques en regard d'un référentiel validé, l'Antibioguide, et d'harmoniser les pratiques régionales.

Ce travail concerne l'analyse et la comparaison entre le premier et le deuxième tour des données et des résultats obtenus, sur la place des FQ dans la prise en charge des Infections Urinaires, au niveau des établissements de santé lorrains ayant participé à cette démarche.

Après un rappel sur la physiopathologie et le traitement recommandé des différentes Infections Urinaires (IU), et après avoir expliqué les étapes de la mise en place de la revue de pertinence, les résultats obtenus concernant le traitement des IU dans les établissements de santé lorrains seront présentés. Enfin, l'impact de cette revue de pertinence sur l'amélioration de la qualité de la prescription des FQ dans les pathologies du système urinaire sera développé.

1^{ère} partie : Infections urinaires

I. Anatomie de l'appareil urinaire

L'appareil urinaire se compose des reins, des uretères, d'une vessie, d'un urètre et d'un méat urinaire. Il se forme et commence à fonctionner avant la naissance.

Le rôle de ce système est de former l'urine qui sera évacuée. L'urée est excrétée par les reins qui fabriquent l'urine ; cette urine est acheminée par l'uretère jusqu'à la vessie, une poche retenant l'urine, ensuite rejetée à l'extérieur de l'organisme lors de la miction par l'urètre s'abouchant au méat urinaire (cf. Figure 1).

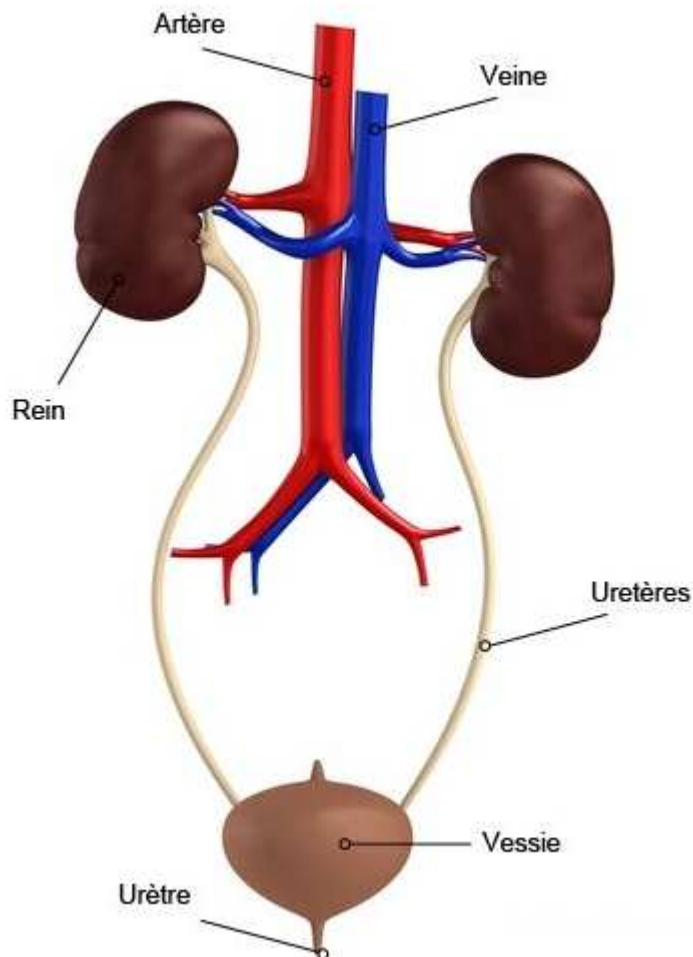


Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire (4)

A. Les reins

Le corps humain possède deux reins. Toutefois, un seul rein peut suffire à l'accomplissement des fonctions d'épuration et d'élimination. Fixés sous les côtes, ils sont en liaison avec l'artère rénale, par laquelle arrive le sang à filtrer.

Le rein possède une fonction sécrétoire (filtration du sang au niveau des glomérules) puis excrétoire à partir du pyelon (triangle à base issue du hile rénal), origine de l'uretère. On parle de jonction pyelo-urétérale.

Le sang est épuré au niveau du néphron, dans lequel certains éléments sont réabsorbés (ions minéraux, glucose, eau, acides aminés) et retourneront à la circulation sanguine par la veine rénale.

Les déchets récupérés constituent une urine primitive qui sera déversée dans le bassinet, puis dans l'uretère attendant au rein. Les reins nettoient le sang.

B. Les uretères

Ils sont le prolongement des reins. Leur rôle est de collecter l'urine au niveau du bassinet. Ils se présentent comme des tubes dont l'extrémité supérieure prend une forme d'entonnoir, composée de fibres musculaires lisses évitant les reflux d'urine. L'uretère se dirige vers le bas, en avant et en dedans pour rejoindre la partie postéro-supérieure de la vessie.

C. La vessie

La vessie se présente sous la forme d'une poche dont les parois sont faites de muscles lisses (le détrusor) et de tissu épithélial et voit s'aboucher à sa partie inférieure l'urètre : on parle de col vésico-urétral.

Elle recueille l'urine qui lui parvient par les uretères. Sa capacité est d'environ 500 mL à 1L. L'urine est évacuée au niveau de l'urètre lors de la miction.

Le contrôle de la miction est réalisé par un sphincter lisse à commande involontaire et par un sphincter strié volontaire utilisé en cas de retenue forcée (ou en période post-opératoire).

D. L'urine

Constituée en majeure partie d'eau (environ 96%), elle est plus ou moins concentrée en déchets (environ 4%).

Son nom vient d'une molécule issue de la dégradation des protéines : l'urée. Celle-ci est en partie responsable de la couleur jaunâtre de l'urine.

En moyenne, les reins produisent 1,5 Litres d'urine chaque jour. La couleur de l'urine vient de ce qu'on appelle l'urochrome.

II. Terminologie

Depuis la parution des dernières recommandations de l'AFSSAPS en la matière (juin 2008) (5), les termes d'infections urinaires « hautes » ou « basses » ont été abandonnés. On emploie plus volontiers aujourd'hui les notions d'infections urinaires simples ou compliquées. Ces recommandations font apparaître de nouvelles stratégies thérapeutiques qui tiennent compte de l'évolution des résistances des microorganismes les plus fréquemment retrouvés dans les infections urinaires (5).

A. Les infections urinaires simples

Ce sont des infections urinaires survenant chez des patients ne présentant pas de facteur de risque de complication ou de comorbidité. L'âge (au-delà de 65 ans) n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication en l'absence de terrain problématique.

Les IU dites simples comprennent :

- ✓ La cystite aiguë simple
- ✓ La pyélonéphrite simple

B. Les infections urinaires compliquées

Elles surviennent chez des patients présentant au moins un facteur de risque de complication, parmi les suivants :

- Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (lithiase, tumeur, reflux...)
- Certaines pathologies comme le diabète, l'insuffisance rénale, l'immunodépression
- Un terrain particulier (grossesse, sexe masculin)

Les IU dites compliquées comprennent :

- ✓ La cystite compliquée
- ✓ La pyélonéphrite compliquée

Toute infection urinaire survenant chez l'homme est automatiquement considérée comme compliquée et gérée comme une prostatite aiguë (inflammation de la glande prostatique d'origine bactérienne).

Les infections urinaires survenant chez la femme enceinte sont également considérées comme des IU compliquées (cystite aiguë gravidique et pyélonéphrite aiguë gravidique).

Cas particulier des infections récidivantes : on parle de cystite récidivante dès lors qu'il y a au moins 4 épisodes de cystite aiguë simple sur une période d'un an. Chez certaines femmes, ces récurrences sont fortement corrélées à l'activité sexuelle.

Chez la petite fille, on parle de cystite récidivante à partir de trois épisodes par an (5).

C. La notion de bactériurie asymptomatique

Ces termes désignent la présence de microorganismes dans les urines sans symptômes associés. On parle également de portage ou de colonisation urinaire. Ce phénomène n'est pas rare et ne doit pas donner lieu à un dépistage systématique ni à un traitement, sauf chez les femmes enceintes (dépistage par bandelettes urinaires souhaitable dès le 4^{ème} mois de grossesse et traitement systématique) (5).

III. Epidémiologie des infections urinaires

A. Infections urinaires communautaires (IUC)

Les infections urinaires sont des situations cliniques relativement fréquentes, notamment chez la femme qui est plus exposée. On considère que 40 à 50 % des femmes connaîtront au moins un épisode au cours de leur vie, avec deux pics d'incidence : au commencement de la vie sexuelle et à la ménopause. On sait également qu'une récurrence survient chez 20 à 30 % des femmes ayant présenté une cystite aiguë. Le portage asymptomatique augmente avec l'âge : il concerne 1 à 5 % des femmes jeunes, 2 à 10 % des femmes enceintes (pic entre la 9^{ème} et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée) et 20 à 50% des femmes de plus de 80 ans.

Chez l'homme jeune, la bactériurie asymptomatique est exceptionnelle. Elle augmente à partir de 50-60 ans, de même que l'incidence des infections urinaires.

Des facteurs de risque clairement identifiés peuvent prédisposer à l'apparition d'infections urinaires :

- ✓ Certaines anomalies fonctionnelles ou organiques de l'arbre urinaire
- ✓ La grossesse (immunodépression physiologique, augmentation du pH urinaire, modifications anatomiques et hormonales)
- ✓ Un diabète déséquilibré ou compliqué (taux de bactériurie asymptomatique chez les diabétiques : 8 à 14%)
- ✓ L'activité sexuelle
- ✓ L'utilisation de spermicides (déstabilisent la flore génitale et favorisent la colonisation par *E.coli*)
- ✓ Des troubles de la miction (mictions rares, retenues).

Chez la femme ménopausée, l'existence d'un prolapsus vésical ou d'une incontinence urinaire peut également favoriser la survenue de telles infections.

Enfin, des antécédents personnels et familiaux (mère prédisposée aux cystites ou première infection urinaire avant l'âge de 15 ans) sont fréquemment retrouvés chez les femmes présentant des cystites récidivantes.

Les IU de l'enfant sont favorisées par certaines anomalies fonctionnelles ou anatomiques des voies urinaires qui entraînent une stase vésicale ou un reflux vers le haut appareil urinaire (reflux vésico-urétéro-rénal) (5).

B. Microorganismes impliqués

En ville, les microorganismes les plus fréquemment retrouvés dans les cystites sont les entérobactéries, avec une large prédominance d'*Escherichia coli* (70 à 95% des IU), suivi par *Proteus spp* et *Klebsiella spp* (15 à 25 % des prélèvements). *Staphylococcus saprophyticus* est impliqué dans 1 à 4% des cas en France (concerne surtout la femme jeune, de 15 à 30 ans) tandis que les infections urinaires à streptocoques du groupe B (présents dans la flore vaginale de 15 à 35 % des femmes) sont plus marginales (moins de 2% des cas).

La répartition des microorganismes est à peu près la même pour les pyélonéphrites, cependant *S. saprophyticus* est rarement retrouvé, et on observe une plus forte implication d'entérobactéries autres que *E.coli* (en particulier *Proteus mirabilis*).

Les entérobactéries, et notamment *E.coli*, sont également en première ligne dans les prostatites (5).

C. Infections urinaires nosocomiales (IUN)

Les infections urinaires représentent 40 % des infections nosocomiales. Elles sont favorisées par des gestes invasifs comme le sondage urinaire (60 à 80 % des IUN), la chirurgie. Elles ont souvent pour conséquence l'allongement de la durée d'hospitalisation.

Dans ce contexte, on retrouve des microorganismes plus divers. *E.coli* et les entérobactéries sont impliqués dans 30 à 40% des cas, aux côtés de *Candida spp* (2 % des IUN), *Pseudomonas spp.* (7% des IUN), *Acinetobacter spp.* (13% des cas), *Staphylococcus spp.* (4% des IUN), Streptococcus et Enterococcus (7% des IUN). Les bactéries multirésistantes sont plus fréquemment rencontrées à l'hôpital (5).

IV. Rappel sur la physiopathologie des infections urinaires

Les infections urinaires résultent de la contamination du tractus urinaire par des microorganismes, provenant de la flore génitale ou digestive le plus souvent. Les femmes, d'un point de vue anatomique, sont donc plus à risque (urètre court et proximité du méat urinaire avec l'orifice vaginal et l'anus). La muqueuse de l'urètre étant en continuité avec le reste des voies urinaires, une inflammation de l'urètre (urétrite) se propage facilement à la vessie (cystite), voire aux reins (pyélonéphrite).

Les signes caractéristiques associés à une cystite aiguë sont :

- des brûlures et douleurs mictionnelles
- une pollakiurie (émission plus fréquente de petites quantités d'urine)
- des mictions impérieuses

Dans 30 % des cas environ, une hématurie est associée, sans pour autant constituer un signe de gravité. On peut aussi retrouver une pyurie (présence de pus dans les urines), et une irritation méatique.

Le diagnostic différentiel pour la pyélonéphrite se fait sur les critères suivants :

- présence de fièvre (accompagnée ou non de frissons)
- douleurs lombaires, spontanées ou à la palpation, le plus souvent unilatérales et irradiant vers les organes génitaux
- signes digestifs (vomissements, diarrhées) parfois associés

Le tableau clinique de la prostatite est assez proche : on retrouve les troubles urinaires (pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles), les signes généraux (fièvre, frissons) et des douleurs pelviennes indépendantes de la miction. Un abcès prostatique peut survenir, en particulier dans les prostatites consécutives à un geste médical (biopsie de prostate, sondage...).

Chez l'enfant, les symptômes des IU sont souvent non spécifiques, en particulier chez le nourrisson. Il faut évoquer ce diagnostic devant toute fièvre sans foyer infectieux manifeste (5).

V. Diagnostic des infections urinaires

Le tableau clinique est très évocateur. En effet, la probabilité d'infection urinaire chez une femme jeune qui présente un tableau clinique suggestif est déjà de 80% avant tout test diagnostique.

Le diagnostic clinique est particulièrement difficile chez le nourrisson, les signes urinaires et la douleur étant difficilement identifiables. Le diagnostic biologique doit donc être systématiquement conduit devant toute fièvre inexplicée et/ou en présence de signes tels qu'altération de l'état général et troubles digestifs (5).

A. Les bandelettes urinaires(BU)

Des BU réactives sont utilisées dans le diagnostic des IU. Elles permettent notamment de détecter de manière qualitative la présence de leucocytes et de nitrites dans les urines.

- leucocyturie : signe l'inflammation et/ou l'infection.
- nitrites : témoin de la présence de bactéries possédant une nitrate réductase

Rappel : *E.coli*, *P. mirabilis* et *Klebsiella spp.* sont nitrate réductase +

S.saprophyticus et *Pseudomonas spp.* sont nitrate réductase –

- Une BU est négative si on ne détecte ni leucocytes ni nitrites dans les urines (Leu-, Ni-). Ce résultat permet d'exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection urinaire (VPN = 95%).

Bien qu'ils soient rares, on peut observer des faux négatifs dans les cas suivants : urines diluées, faible temps de stase dans la vessie, pH urinaire acide, traitement par des diurétiques.

- Une BU est positive si on obtient un résultat : Leu+ et/ou Ni+

Une bandelette positive ne permet pas d'affirmer le diagnostic mais a une bonne valeur d'orientation (5).

B. L'Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU)

L'ECBU va permettre de détecter et de dénombrer (diagnostic qualitatif et quantitatif) les éléments figurés de l'urine (polynucléaires, hématies, cellules épithéliales) et les microorganismes. Il consiste essentiellement en l'examen direct (coloration de Gram sur culot urinaire, non systématique, numération des leucocytes et des hématies sur cellule de comptage) des urines, que l'on complète par des cultures sur milieux nutritifs chromogènes pour identifier et dénombrer les bactéries.

Un antibiogramme est systématiquement associé à l'ECBU.

Interprétation de l'ECBU

Le seuil de leucocyturie pathologique est fixé à 10^4 leucocytes/mL d'urine ($10/\text{mm}^3$)

Pour la bactériurie, les valeurs seuils de référence sont :

- $\geq 10^3$ UFC/mL pour *E.coli*, les autres entérobactéries (*Proteus spp*, *Klebsiella spp.*) et *S. saprophyticus*
- $\geq 10^4$ UFC/mL pour les pyélonéphrites et les prostatites
- $\geq 10^5$ UFC/mL pour les IU à autres bactéries (exemple : *Enterococcus faecalis*)

D'autres méthodes diagnostiques, notamment l'échographie des reins et du tractus urinaire, et la tomodensitométrie (TDM) sont utilisées dans certains cas en complément des méthodes précédemment citées, notamment pour détecter des complications (5).

VI. Prise en charge des infections urinaires avant les recommandations 2008 de l'AFSSAPS

La dernière Conférence de Consensus sur les Infections Urinaires datait de 1990. Les modalités de prise en charge sont détaillées ci-dessous.

A. Au début des années 2000

1. Cystite

a. Episode unique

- Traitement court (traitement à dose unique ou traitement de 3 jours) :
 - Est réservé à la femme jeune (<65 ans), non enceinte sans antécédent urologique, sans pathologie sous-jacente (diabète, immunodépression...), présentant une cystite primitive évoluant depuis moins de 3 jours et acceptant d'être revue dans la semaine suivant le traitement ;
 - Modalités :
 - ❖ Soit dose unique de FQ (Ex : PEFLACINE 400® 2 comprimés (CP)), de Cotrimoxazole (BACTRIM FORTE® 2 CP) ou de Fosfomycine-Trométamol (MONURIL®, URIDOZ® 1 sachet de 3 grammes (3g)),
 - ❖ Soit traitement de 3 jours : Loméfloxacine (400 mg/j), Norfloxacine (800 mg/j).

- Traitement conventionnel :
 - Concerne tous les autres cas de figure ;
 - Modalités : traitement pendant 7 à 10 jours avec Cotrimoxazole (Ex : BACTRIM FORTE® 1CP 2 fois par jour), quinolone non fluorée (Ex : NEGRAM®, PIPRAM® 1CP 2×/j) ou fluorée (Ex : PEFLACINE®, OFLOCET®, NOROXINE® : 1CP 2 ×/j) ou Amoxicilline (Ex : CLAMOXYL®500 mg 3 fois/j) selon l'antibiogramme.

- Dans tous les cas, la patiente est revue 3 à 7 jours après le traitement. Un ECBU est réalisé en cas de persistance des symptômes. En cas d'infection persistante sous traitement adapté, des explorations morphologiques sont entreprises (6).

b. Cystites récidivantes :

- Après avoir éliminé une anomalie urologique curable, un traitement préventif au long cours peut être proposé en cas d'infections symptomatiques invalidantes, de risque de dissémination ou de retentissement rénal (par exemple obstacle non curable). On utilise le Cotrimoxazole, les quinolones ou les céphalosporines (CS) de 1^{ère} génération, en administration quotidienne ou séquentielle pendant des durées indéfinies.
- L'acidification des urines est d'efficacité incertaine.
- Mesures adjuvantes : boissons abondantes, mictions post-coïtales quand les infections suivent les rapports sexuels, hygiène périnéale, traitement des infections gynécologiques et de la constipation, éviter les vêtements trop serrés (6).

2. Pyélonéphrite

Le traitement peut être débuté en ambulatoire dans les cas suivants : adulte, 1^{er} épisode, pas de pathologie sous-jacente (diabète, insuffisance rénale, immunodépression), absence d'antécédent de lithiase urinaire ou de malformation urologique connue, fièvre modérée sans signes septiques sévères (frissons, hypotension, etc.), douleurs lombaires modérées. Dans tous les autres cas, le patient est hospitalisé.

- Pyélonéphrite non compliquée : en fonction du tableau initial, le traitement peut :
 - Etre administré per os ou par voie parentérale ;
 - Durer de 10 à 20 jours ;
 - Etre une monothérapie par Ceftriaxone (1g/j en intramusculaire (IM) ou en intraveineuse (IV)) ou Cefotaxime (1g 3×/j) ou FQ per os (Ofloxacin 400 mg/j ; Ciprofloxacine 1g/j) ou une bithérapie associant les mêmes médicaments à un aminoside pendant 2 à 4 jours.
- Pyélonéphrite compliquée :
 - Le traitement est d'au moins 20jours ;

- Il utilise par voie IV une FQ, ou une C3G ou Amoxicilline-Acide clavulanique. L'antibiotique choisi doit être systématiquement associé pendant les premiers jours à un aminoside. La bithérapie est prolongée en fonction de la gravité du tableau ;
 - Pyélonéphrite sur obstacle : l'obstacle doit être levé en urgence, le plus souvent dans un premier temps par dérivation des urines infectées à l'aide d'une néphrostomie transcutanée. La cure chirurgicale de l'obstacle sera réalisée dans un second temps.
- Pyélonéphrite chez l'enfant :
- Elle comporte un risque de séquelle rénale grave (12% des insuffisances rénales chroniques (IRC) de l'enfant seraient secondaires à des pyélonéphrites), et elle est associée dans 20 à 30% des cas à une anomalie urologique ;
 - Avant 18 mois, elle doit toujours être traitée en hospitalisation, par une bithérapie parentérale associant C3G et un aminoside. Après apyrexie, le traitement est relayé par voie orale jusqu'à une durée de 10-15 jours ;
 - Après 18 mois : les schémas de traitement sont les mêmes que chez l'adulte, sauf les FQ qui sont contre-indiquées (CI) ;
 - Après traitement de la pyélonéphrite, un relais par anti-infectieux urinaire (NIBIOL®, FURADOÏNE®) ou par Cotrimoxazole au tiers de la dose habituellement utilisée pour les infections urinaires basses est poursuivi jusqu'à ce que les explorations (échographie + cystographie, suivies d'une urographie intraveineuse (UIV) en cas d'anomalie) aient éliminé l'existence d'une inflammation urologique.
- Dans tous les cas : le traitement est réévalué après 48 heures en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme. En cas de traitement initial par voie parentérale, le relais per os peut être effectué après 24 à 48 h d'apyrexie. Un ECBU de contrôle est réalisé systématiquement 48h après le début du traitement, puis 48h après son interruption (6).

3. Prostatite

- Aiguë :
- La voie d'administration, les antibiotiques utilisés et la surveillance de l'ECBU sont les mêmes que dans la pyélonéphrite aiguë. Chez un patient jeune avec des

signes d'urétrite associés, la possibilité d'une prostatite à *chlamydiae*, voire à gonocoque, doit faire préférer l'utilisation des FQ. Le traitement est poursuivi au minimum 2 semaines.

- Une rétention aiguë d'urine au cours d'une prostatite impose un cathétérisme sus-pubien. Le sondage urétral est contre-indiqué ;
- Une mauvaise réponse au traitement doit faire rechercher un abcès prostatique, qui sera évacué (ponction ou drainage chirurgical).

- Chronique :

- La diffusion des antibiotiques dans une prostate remaniée est plus difficile. On utilise le Cotrimoxazole, les FQ ou la Rifampicine en traitement prolongé (minimum 12 semaines), avec des résultats inconsistants ;
- L'échographie doit éliminer des abcès chroniques ou des lithiases qui pourront être traités chirurgicalement (6).

4. Bactériurie asymptomatique

- On désigne ainsi une IU prouvée à l'ECBU sans signe de cystite, ni d'infection parenchymateuse.
- Elle doit être traitée systématiquement chez :
 - La femme enceinte ;
 - Les patients pratiquant un autosondage urinaire intermittent ;
 - Les patients atteints d'anomalies congénitales ou acquises de l'arbre urinaire (polykystose, lithiase urinaire...)
 - Les patients devant subir des explorations instrumentales de l'appareil urinaire.
- Elle ne nécessite aucun traitement chez les patients porteurs d'une sonde urinaire à demeure et chez les sujets âgés, et se discute dans certains autres cas précis : diabète insulino-dépendant (DID), valvulopathie cardiaque, patients porteurs d'une prothèse mécanique (articulation...), immunodéprimés (ID) (6).

5. Infection urinaire chez la femme enceinte

- Les bactériuries asymptomatiques sont fréquentes pendant la grossesse (2,5 à 15%), et se compliquent dans 20 à 40 % des cas de pyélonéphrite.

- Le dépistage des bactériuries doit être systématique à chaque consultation par une BU, complétée par un ECBU en cas de positivité.
- Toute bactériurie asymptomatique doit être traitée comme une cystite pendant 7 à 10 jours par Amoxicilline, C1G (Céphalosporine de première génération), Nitrofurantoïnes (CI pendant le 3^{ème} trimestre) ou acide pipémidique (utilisable seulement au 2^{ème} trimestre).
- Toute pyélonéphrite doit être traitée en hospitalisation par un traitement parentéral, par C3G ou uréido-pénicilline.
- Après une pyélonéphrite ou des bactériuries récidivantes, un traitement prophylactique continu jusqu'en fin de grossesse peut être proposé, mais n'a pas fait la preuve de son efficacité par rapport à une surveillance mensuelle des urines (6).

B. À partir de 2005

1. Cystite aiguë simple

Le diagnostic clinique s'assure de l'absence de facteurs de complication ou de pyélonéphrite aiguë (PNA) bâtarde (fébricule, lombalgie sourde).

Une BU suffit, l'ECBU étant réservé aux situations de bandelette douteuse, d'échec clinique ou rechute précoce. L'imagerie est inutile.

Un schéma antibiotique court (dose-unique ou 3 jours) est recommandé compte tenu d'un bénéfice établi en termes d'observance, de iatrogénie et de pression de sélection. Il faut retenir une molécule à élimination urinaire prolongée (ce qui exclut les quinolones de 1^{ère} génération et les β -lactamines) et active sur les souches prévalentes (ce qui n'est plus vraiment le cas du Cotrimoxazole) ; aussi, le choix en 1^{ère} intention est-il limité à deux classes thérapeutiques :

- Fosfomycine – trométamol (MONURIL®, URIDOZ®) : exclusivement à dose unique (3g) ;
- Fluoroquinolone, avec ici deux types de schémas selon les molécules :
 - Soit à dose unique : Ciprofloxacine (UNIFLOX®500mg), Ofloxacine (MONOFLOCET®400mg), péfloxacine (PEFLACINE monodose®800mg) ;

- Soit en traitement de 3 jours : Loméfloxacin (LOGIFLOX®400mg/j), Norfloxacin (NOROXINE®800mg/j).

Il est inutile de prévoir une réévaluation systématique, mais il faut conseiller de reconsulter en cas d'échec, en sachant que les signes fonctionnels mettent fréquemment 2-3 jours à s'atténuer (7).

2. Cystite récidivante

Il faut toujours exclure par l'anamnèse-et si nécessaire par un bilan complémentaire-une anomalie urologique ou gynécologique sous-jacente, et conseiller des mesures d'hygiène : miction post-coïtale, diurèse abondante, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal.

En cas de récurrences peu fréquentes, une antibiothérapie curative au cas par cas apparaît préférable ; classiquement, il s'agit d'un schéma long (5 à 10 jours) précédé d'un ECBU ; en fait, lorsque plusieurs ECBU ont montré des germes « faciles à traiter », il est possible d'opter pour un schéma court décidé sur une seule bandelette.

En cas d'échec de cette prise en charge ou d'emblée lorsque les épisodes sont particulièrement fréquents, un schéma d'antibioprophylaxie au long cours doit être proposé (cf. Tableau I). Bien que n'ayant pas donné lieu à des autorisations de mise sur le marché spécifiques, ces traitements sont étayés par une littérature solide et par la pratique. Deux modes d'administration peuvent être envisagés : soit une antibioprophylaxie post-coïtale lorsque ce facteur déclenchant apparaît en cause, soit une prophylaxie au long cours à un rythme d'administration variant selon les caractéristiques des molécules pour les autres situations (7).

Tableau I : Traitement préventif des cystites récidivantes

Produit	Posologie (mg)
Cotrimoxazole	80/400
Triméthoprime	200
Nitrofurantoïne	50-100
Acide pipémidique	200

Le principe est d'administrer une posologie inférieure aux doses curatives avec pour finalité, non pas de faire disparaître toute bactériurie, mais tout symptôme en limitant l'adhésion bactérienne. De nombreuses classes antibiotiques ont fait la preuve de leur efficacité, avec une réduction significative du nombre des épisodes symptomatiques comparativement à une abstention. Cependant, lorsqu'un épisode survient, celui-ci peut être dû à une souche résistante. Par ailleurs, la prophylaxie est globalement sans effet sur l'histoire naturelle de la maladie ; fréquemment, il est proposé des schémas longs (6 mois et plus) durant lesquels il faut essayer d'agir sur les facteurs favorisants (7).

3. Cystite compliquée

Par définition, ces cystites surviennent dans un contexte favorisant : geste chirurgical ou endoscopique, résidu vésical par obstacle ou dysfonctionnement...

En plus des signes de cystite, il peut exister une dysurie témoin de l'anomalie sous-jacente.

Le traitement repose idéalement sur l'éradication du facteur déclenchant (traitement d'une sténose urétrale, d'une lithiase ou d'une tumeur vésicale, etc.), mais ceci est fréquemment impossible (diabète, ID, vessie neurologique, etc.). Guidée par un ECBU systématique, l'antibiothérapie doit être prolongée (≥ 5 jours), avec une durée à moduler selon le facteur de complication, le germe et l'histoire individuelle. Sont utilisés selon le niveau de résistance : les Nitrofurantoïnes, les quinolones (Acide nalidixique ou pipémidique), les FQ (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Enoxacin), le Cotrimoxazole, des β -lactamines orales (Amoxicilline, Amoxicilline-Acide clavulanique, C3G orales) (7).

4. Pyélonéphrite aiguë (PNA)

Evoqué sur la clinique et la BU, le diagnostic implique un ECBU et, en pratique hospitalière, des hémocultures.

S'il s'agit d'un premier épisode d'allure simple, il suffit de demander en 1^{ère} intention un Abdomen Sans Préparation (ASP) et une échographie abdominale. Dans les autres situations, une Urographie Intra Veineuse (UIV) ou une TomoDensitoMétrie (TDM) doivent être envisagées.

L'hospitalisation est indiquée pour les formes compliquées et les formes simples avec conditions socio-médicales défavorables, signes de gravité ou évolution anormale ; en revanche, nombre de PNA simples peu sévères relèvent d'une prise en charge ambulatoire, soit d'emblée, soit après surveillance hospitalière de quelques heures.

L'antibiothérapie repose sur des molécules bactéricides ayant de fortes concentrations rénales et urinaires. Un schéma probabiliste est instauré dès les prélèvements réalisés :

- Pour les formes simples : monothérapie par C3G parentérale (Cefotaxime ou Ceftriaxone), ou FQ (voie IV ou orale selon la présentation clinique) à bonne diffusion systémique et bonne tolérance (Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Ofloxacine) ;
- Pour les formes compliquées : association d'un aminoglycoside à une C3G parentérale ou une FQ systémique.

L'antibiothérapie de relais est guidée par l'antibiogramme du germe isolé.

La durée du traitement : 10 à 21 jours pour les formes simples, 21 jours au moins pour les formes compliquées et parfois beaucoup plus selon le contexte (lithiase inextirpable, pyélonéphrite d'un greffon...)

En cas d'obstacle, il est nécessaire de lever en urgence : drainage par pose percutanée d'une sonde de néphrostomie ou par abord chirurgical direct.

En cas de « pyonéphrose », une néphrectomie peut être la solution pour limiter le processus infectieux.

Surveillance

Outre la clinique, la surveillance comporte un ECBU 48 à 72 heures après le début du traitement en l'absence d'amélioration, et dans tous les cas 1 semaine et 4-6 semaines après l'arrêt du traitement ; dans les pyélonéphrites prises en charge en ambulatoire, la surveillance bactériologique peut se limiter au seul ECBU post-traitement tardif (4-6 semaines après l'arrêt) (cf. Tableau II).

Tableau II : Antibiothérapie probabiliste des Pyélonéphrites aiguës

Non compliquée : mono-antibiothérapie

C3G injectable :

- Cefotaxime (CLAFORAN®) : 1g × 3/j
- Ceftriaxone (ROCEPHINE®) : 1-2 g/j

OU

FQ :

- Ciprofloxacin (CIFLOX®) : 500-750 mg × 2 (voie orale)/j, 200 mg fois 2-3 (voie IV)/j
- Lévoﬂoxacin (TAVANIC®) : 500 mg × 1 (voie orale ou IV)/j
- Ofloxacin (OFLOCET®) : 200mg × 2-3 (voie orale ou IV)/j

Compliquée : association d'une des deux familles précédentes à un aminoglycoside

- Gentamicine (GENTALINE®) : 3 mg/kg/j
- Tobramycine (TOBRAMYCINE®) : 3 mg/kg/j
- Nétilmicine (NETROMICINE®) : 4 à 6 mg/kg/j

5. Bactériémie à point de départ urinaire

Pouvant survenir à tout moment au cours d'une infection parenchymateuse, ces bactériémies essentiellement à bacilles gram négatif (BGN)- sont fréquentes et justifient l'indication de l'ECBU et d'hémocultures devant tout sepsis (7).

6. Bactériurie asymptomatique

Par définition sans manifestation clinique, cette situation est plus fréquente chez la personne âgée ou après sondage.

La bactériurie asymptomatique de la femme enceinte doit être systématiquement recherchée en raison d'un risque d'infection et d'atteinte fœtale ; elle est la seule à nécessiter un traitement systématique.

Dans les autres contextes, l'antibiothérapie n'est préconisée que dans de rares circonstances (neutropénie, geste urologique, mise en place d'une prothèse...) ; cette attitude est justifiée à la fois par le risque très faible d'infection, et par l'efficacité seulement à court terme de l'antibiothérapie pour éradiquer la bactériurie alors qu'elle expose à un risque de sélection de mutants plus résistants dans la flore périnéale, eux-mêmes sources de difficultés potentielles en cas d'authentique infection ultérieure (7).

7. Prostatite

a. Prostatite aiguë

Traitement antibiotique

Le choix doit privilégier les molécules diffusant bien dans le « compartiment » particulier que représente la prostate. Globalement, la diffusion est faible pour les β -lactamines et les sulfamides, modérée pour les aminoglycosides et les cyclines et bonne pour le Triméthoprim et les FQ.

Cependant, la diffusion dépend aussi du contexte anatomoclinique ; ainsi, à la phase initiale d'une prostatite aiguë, la forte inflammation de la glande favorise la diffusion des antibiotiques.

Dans les formes graves, une association est recommandée : C3G parentérale (Cefotaxime ou Ceftriaxone) ou FQ systémique (Ciprofloxacine ou Ofloxacine ou Lévofloxacine) + aminoside, jusqu'à rémission des signes infectieux.

Dans les formes moins sévères, le traitement peut être débuté d'emblée par voie orale avec une FQ systémique.

Dans les deux cas, le relais oral est pris préférentiellement par une FQ ou le Cotrimoxazole (et ceci même en cas de souche sensible aux aminopénicillines).

Afin d'éviter les rechutes, la durée minimale du traitement est de 3 semaines.

L'antibiothérapie probabiliste des prostatites aiguës nosocomiales doit prendre en compte l'épidémiologie locale.

Traitement médicamenteux associé

On privilégie les antalgiques, la place des anti-inflammatoires restant discutée.

Traitement urologique

A la phase aiguë, la survenue d'une rétention aiguë complète contre-indique le sondage par voie urétrale qui sera remplacé par un drainage vésical par cathéter sus-pubien ;

Si un microabcès peut répondre au traitement médical, un abcès de plus grande taille nécessite un drainage par ponction échoguidée ou chirurgical en cas d'échec.

Après la guérison, le traitement sera fonction des lésions sous-jacentes (7).

b. Prostatite chronique

Traitement antibiotique

Les problèmes de diffusion des antibiotiques peuvent être ici majeurs du fait de la fibrose et des calcifications.

Le traitement fait appel en priorité aux FQ systémiques (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine) et aussi au Cotrimoxazole (pour les souches sensibles).

La durée du traitement reste mal codifiée ; variant de 4 à 12 semaines, elle doit être adaptée au contexte (sensibilité du germe, ancienneté du tableau et l'historique thérapeutique).

Traitement médicamenteux associé

Antalgiques, alpha-bloquants, voire anti-inflammatoires.

Formes réfractaires

Peuvent alors se discuter :

- Un traitement antibiotique au très long cours ;
- Une résection endoscopique de prostate, tout en sachant que les germes se trouvent fréquemment dans la périphérie de la glande difficilement accessible à la résection ;
- Voire, en dernier recours, une prostatectomie totale (7).

VII. Prise en charge des infections urinaires (recommandations 2008 AFSSAPS)

A. Cystite aiguë simple

1. Examens recommandés

Aucun examen complémentaire, hormis le test par bandelette urinaire (BU), n'est recommandé. Une BU négative (LE - et Ni -) permet d'exclure le diagnostic de cystite avec une probabilité > 95%.

2. Traitement

Le traitement probabiliste recommandé est :

En 1ère intention : Fosfomycine-Trométamol, en dose unique ;

En 2ème intention : Nitrofurantoïne, pendant 5 jours, ou fluoroquinolone (Ciprofloxacin, Loméfloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin), en dose unique ou pendant 3 jours.

La fosfomycine trométamol est privilégiée en 1ère intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones, tandis que la Nitrofurantoïne ne se prête pas aux traitements courts.

Pour la 2ème intention, le choix entre Nitrofurantoïne et fluoroquinolone peut être guidé par 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.

La fosfomycine trométamol et les fluoroquinolones en monodose étant peu actives vis-à-vis de *Staphylococcus saprophyticus*, il est proposé en cas de suspicion d'infection à cette bactérie (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) de privilégier soit la Nitrofurantoïne pendant 5 jours, soit une fluoroquinolone pendant 3 jours (Ciprofloxacin, Loméfloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin).

Parmi les fluoroquinolones validées par une AMM, la péfloxacin a été exclue du choix en raison d'un risque aggravé de tendinopathies, même en traitement court. Les quinolones de 1ère génération (acide pipémidique et acide nalidixique) n'ont plus de place dans le traitement des IU (cf. Tableau III).

En raison du niveau de résistance bactérienne, les antibiotiques suivants ne sont plus recommandés comme traitement probabiliste des cystites aiguës simples : Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 1ère génération, céphalosporines de 2ème génération, Pivmecillinam, Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (5).

Tableau III : Traitement de 2^{ème} intention d'une cystite aiguë simple par FQ

DCI	Spécialité	Posologie	Durée de traitement
Ciprofloxacine	CIFLOX®	500 mg en 1 prise 250 mg 2 ×/jour	Traitement monodose 3 jours
Norfloxacine	NOROXINE®	400 mg 2 ×/jour	3 jours
Loméfloxacine	LOGIFLOX®	400 mg 2 ×/ jour	3 jours
Ofloxacine	MONOFLOCET®	400 mg en 1prise	Traitement monodose
	OFLOCET®	200 mg 2 ×/jour	3 jours

3. Surveillance

Une consultation systématique avec réalisation d'un ECBU ou d'une BU post-traitement n'est pas recommandée. Une réévaluation est nécessaire en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou récurrence). Dans ces situations, un ECBU avec antibiogramme doivent être réalisés. La patiente doit être informée que les symptômes peuvent persister pendant 2 à 3 jours après le début du traitement, notamment en cas de traitement monodose (5).

B. Cystite aiguë compliquée

Ne rentrent pas dans ce cadre :

- la cystite de la femme de plus de 65 ans sans autre facteur de risque de complication (*à considérer et traiter comme une cystite simple*),
- la cystite de l'homme (*à considérer et traiter comme une prostatite aiguë, sauf exception*).

1. Examens recommandés

Un ECBU orienté par la BU doit être systématiquement réalisé (si la BU est négative, une autre cause devra être recherchée en priorité). Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas en fonction des facteurs de risque de complication.

2. Traitement

Le principe est de différer l'antibiothérapie, si la clinique le permet, pour l'adapter d'emblée aux résultats de l'antibiogramme, ce qui limite le risque de sélectionner une bactérie encore plus résistante.

⇒ *Si le traitement ne peut pas être retardé dans l'attente des résultats de l'antibiogramme* (importance des symptômes, terrain, ...), le traitement probabiliste recommandé en prenant en compte la pression de sélection est :

- en 1ère intention : Nitrofurantoïne (hors-AMM) ;
- en 2ème intention : Céfixime, ou fluoroquinolone (Ciprofloxacine ou Ofloxacine, voire Enoxacine, Loméfloxacine ou Norfloxacine).

⇒ *Si le traitement peut être différé de 48h*, l'antibiotique choisi en fonction des résultats de l'antibiogramme pourra être :

- Amoxicilline,
- ou Amoxicilline-acide clavulanique,
- ou Céfixime,
- ou fluoroquinolone (Ciprofloxacine ou Ofloxacine, voire Enoxacine ou Loméfloxacine ou Norfloxacine) (cf. Tableau IV),
- ou Nitrofurantoïne,
- ou Pivmecillinam,
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprim.

La durée totale de traitement recommandée est d'au moins 5 jours, sauf pour la Nitrofurantoïne pour laquelle elle est d'au moins 7 jours.

Les quinolones de 1ère génération ne sont pas recommandées, même si la bactérie apparaît comme sensible à l'antibiogramme.

Les fluoroquinolones sont à éviter si l'antibiogramme révèle une résistance aux quinolones de 1ère génération car cela constitue souvent un risque de sélection d'un mutant de haut niveau de résistance.

Les traitements en dose unique (fosfomycine trométamol et fluoroquinolones monodoses) et les traitements courts (fluoroquinolones pendant 3 jours) ne doivent pas être utilisés.

En cas d'évolution défavorable, un ECBU de contrôle sans délai est recommandé (5).

Tableau IV : Traitement d'une cystite aiguë compliquée

DCI	Spécialité	Posologie	Durée de traitement
Ciprofloxacine	CIFLOX®	500 à 750 mg 2 ×/jour	5 jours ou plus
Norfloxacine	NOROXINE®	400 mg 2 ×/jour	5 jours ou plus
Loméfloxacine	LOGIFLOX®	400 mg 2 ×/ jour	5 jours ou plus
Ofloxacine	OFLOCET®	200 mg 2 ×/jour	5 jours ou plus

C. Cystites récidivantes

1. Définition

Survenue d'au moins 4 épisodes de cystite en 12 mois.

2. Bilan étiologique

Un bilan étiologique est nécessaire. Il doit être orienté au cas par cas et comportera systématiquement au moins un ECBU.

3. Prise en charge des épisodes de cystite récidivante

Le traitement de chaque épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple, en veillant à ne pas utiliser toujours la même molécule. La BU est recommandée. Un ECBU est recommandé si l'évolution de l'épisode est défavorable. Le traitement sera alors guidé par le résultat de l'antibiogramme, le principe étant le même que pour le traitement des cystites compliquées.

Un traitement auto-déclenché par la patiente selon les résultats de la BU (une ordonnance est remise à la patiente pour délivrance d'un coffret de BU et d'un traitement antibiotique à l'avance) peut être proposé au cas par cas après éducation et sélection des patientes et sous réserve d'une réévaluation périodique (au moins 1 à 2 fois par an) des prescriptions avec la réalisation d'un ECBU.

4. Traitement prophylactique non antibiotique des cystites récidivantes

a. La canneberge

Il existe des arguments en faveur de l'efficacité sur *E. coli* de certaines préparations : *Vaccinium macrocarpon* ou grande airelle rouge nord américaine amenant 36 mg /j de

proanthocyanidines). Cependant, les preuves sont actuellement insuffisantes pour une recommandation d'utilisation d'autant que la composition des préparations disponibles est très variable.

b. La méthénamine

La méthénamine n'est pas recommandée, aucun effet prophylactique n'ayant été démontré.

c. Le nitrate d'argent par instillation

Il n'a jamais été démontré d'efficacité de cette méthode, qui ne doit plus être utilisée.

d. Autres mesures

- apports hydriques suffisants ($\geq 1\ 500$ mL/j),
- mictions non retenues,
- régularisation du transit intestinal.

Si IU récidivantes après les rapports sexuels :

- miction post-coïtale,
- arrêt de l'utilisation des spermicides.

5. Traitement prophylactique antibiotique des cystites récidivantes

La mise en place d'une antibioprofylaxie doit être analysée au cas par cas. Elle doit faire l'objet d'une réévaluation périodique.

⇒ *Infections urinaires survenant après des rapports sexuels* : lorsque la miction post-coïtale ne suffit pas à la prévention, une antibioprofylaxie en prise unique peut être proposée avant et jusqu'à 2 heures après le rapport sexuel.

⇒ *Infections urinaires très fréquentes et /ou invalidantes* : une antibioprofylaxie continue sur au moins 6 mois peut être discutée en précisant à la patiente que, sauf à avoir pu corriger d'éventuels facteurs favorisants, il existe un risque élevé de récurrences à l'arrêt du traitement.

⇒ *Infections urinaires peu fréquentes ou peu invalidantes* : le traitement de chaque épisode, sans prophylaxie, peut être proposé. Certaines patientes peuvent bénéficier d'un traitement prescrit et auto-administré.

Il n'y a pas à ce jour de molécules ayant une AMM spécifique dans cette indication. Les antibiotiques suivants ont fait la preuve de leur efficacité en termes de réduction du nombre d'infections urinaires aussi bien pour une prophylaxie post-coïtale, que pour une prophylaxie continue :

- Nitrofurantoïne (50 mg 1 × /jour le soir),
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (dosage « forte » 800 mg Sulfaméthoxazole + 160 mg Triméthoprim : ½ CP /jour ; dosage « adulte » 400 mg Sulfaméthoxazole + 80 mg Triméthoprim : 1 CP /jour) (cf. Tableau V).

Tableau V : Traitement d'une cystite récidivante sans lien avec l'activité sexuelle

Spécialité	Dosage	Posologie
BACTRIM®	400 mg SMX/80 mg TMP	1 comprimé par jour
BACTRIM FORTE®	800 mg SMX/160 mg TMP	½ comprimé par jour

Ces molécules sont associées à des effets indésirables rares mais potentiellement graves (notamment la Nitrofurantoïne au long cours). Il existe également un risque de sélection de bactéries résistantes pouvant interférer avec un éventuel traitement curatif. Une réévaluation régulière de la prescription est recommandée.

Compte tenu du risque de résistance et en dépit de leur efficacité démontrée dans cette indication, les quinolones, les fluoroquinolones et les bêtalactamines ne doivent pas être utilisées en traitement prophylactique (5).

La Nitrofurantoïne figure parmi la liste des médicaments à surveiller de l'AFSSAPS. Les spécialités FURADOINE®, FURADANTINE® et MICRODOINE® ont fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Les résultats de cette enquête ont confirmé le risque de survenue de réactions cutanées, allergiques et de complications neurologiques, en particulier neuropathies périphériques. Ces résultats ont également mis en évidence un risque de survenue d'effets indésirables graves, notamment pulmonaires et hépatiques, en particulier lors de traitements prolongés.

Au vu de ces résultats, il a été jugé nécessaire de modifier les RCP de ces spécialités afin de renforcer la rubrique "Effets indésirables" et d'inclure la mise en garde suivante : Chez les patients traités au long cours, des atteintes pulmonaires aiguës ou chroniques (pneumopathies interstitielles, fibrose) ainsi que des atteintes hépatiques (cholestase, nécrose, hépatite chronique active), de survenue parfois insidieuse, ont été rapportées. Elles justifient l'arrêt du traitement. Des réactions pulmonaires d'hypersensibilité sont également rapportées.

L'Afssaps a, par ailleurs, engagé une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités. Dans l'attente des résultats de cette évaluation, il est recommandé une surveillance étroite des patients traités par la Nitrofurantoïne, notamment ceux traités au long cours (5).

D. Pyélonéphrite aiguë simple

Le traitement de la pyélonéphrite aiguë (PNA) peut être effectué en ambulatoire chez des patientes ciblées.

Les situations conduisant à une hospitalisation sont :

- signes de gravité (mauvaise tolérance du sepsis notamment),
- forme hyperalgique,
- doute diagnostique,
- impossibilité de réaliser le bilan (ECBU, échographie) en ambulatoire,
- vomissements rendant impossible un traitement par voie orale,
- conditions socio-économiques médiocres,
- doute concernant l'observance du traitement.

1. Examens recommandés

Il est recommandé de pratiquer en urgence une BU (afin de conforter l'orientation diagnostique, une bandelette négative faisant rechercher en priorité une autre étiologie) et un ECBU avec antibiogramme. Une échographie rénale et vésicale dans les 24 heures (recherche d'obstacle sur les voies urinaires) est recommandée.

2. Traitement antibiotique des PNA simples

Le traitement probabiliste recommandé est une monothérapie par :

- céphalosporine de 3ème génération par voie parentérale : Ceftriaxone (IV/IM /SC) ou Cefotaxime (IV/IM) ;
- ou fluoroquinolone *per os* (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Ofloxacine), ou par voie IV si la voie orale est impossible.

La prescription d'une molécule de la famille des quinolones dans les 6 mois précédents (quel qu'en ait été le motif) expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à l'utilisation des fluoroquinolones.

En cas de sepsis grave ou de choc septique, l'hospitalisation est indispensable et l'ajout initial d'un aminoside (Gentamicine ou Nétilmicine ou Tobramycine) pendant 1 à 3 jours est recommandé.

La suite du traitement doit tenir compte du résultat de l'antibiogramme et peut faire appel à :

- Amoxicilline,
- ou Amoxicilline-acide clavulanique,
- ou Céfixime,
- ou fluoroquinolone (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Ofloxacine),
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprime.

La durée totale de traitement recommandée est de 10 à 14 jours, sauf pour les fluoroquinolones pour lesquels elle est de 7 jours (cf. Tableau VI).

Tableau VI : Traitement d'une pyélonéphrite aiguë simple

DCI	Spécialités	Posologie	Durée
Cefotaxime	CLAFORAN®	1 g 3 ×/jour	10-14 jours
Ceftriaxone	ROCEPHINE®	1 à 2 g/j en une fois	10-14 jours
Ciprofloxacine	CIFLOX®	PO : 500 à 750 MG 2 ×/jour IV : 400 mg 2 ×/ jour	7 jours, parfois plus
Lévofloxacine	TAVANIC®	PO : 500 mg/jour en une prise IV : 500 mg/jour en une prise	7 jours, parfois plus
Ofloxacine	OFLOCET®	PO : 200 mg 2 ×/jour IV : 200 mg 2 ×/jour	7 jours, parfois plus

3. Suivi

Le suivi est clinique. Un ECBU de contrôle systématique est inutile pendant et après traitement (risque très faible d'échec microbiologique).

Une évolution défavorable sous traitement (notamment persistance de la fièvre après 72 heures) fait poser les indications :

- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme,
- d'un uro-TDM (sauf contre-indication) (5).

E. Pyélonéphrite aiguë compliquée

L'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée pour le traitement des PNA compliquées. Les critères d'hospitalisation sont les mêmes que ceux retenus pour les PNA simples. Chez l'homme, la pyélonéphrite aiguë doit être prise en charge comme une prostatite aiguë.

1. Examens recommandés

Il est recommandé de pratiquer en urgence une BU (afin de conforter l'orientation diagnostique, une bandelette négative faisant rechercher en priorité une autre étiologie) et un ECBU. Il est recommandé d'effectuer des hémocultures.

2. Imagerie

Il est recommandé d'effectuer en urgence un examen d'imagerie :

- la tomodensitométrie avec injection (uro-TDM) est à discuter en première intention, car c'est l'examen le plus sensible (Grade A) pour affirmer un diagnostic de PNA et détecter une complication ;
- à défaut ou en cas de contre-indication à l'uro-TDM, une échographie des voies urinaires sera réalisée. L'urographie intraveineuse n'a plus d'indication dans les PNA compliquées depuis l'utilisation de la TDM. Un avis urologique sera demandé en cas de doute sur une infection sur obstacle.

3. Traitement antibiotique des PNA compliquées

Le traitement probabiliste recommandé est :

- soit une céphalosporine de 3ème génération par voie parentérale (Ceftriaxone ou Céfotaxime),
- soit une fluoroquinolone par voie orale (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Ofloxacine), ou par voie parentérale si la voie orale est impossible.

Dans les formes sévères (pyélonéphrite sur obstacle, sepsis grave, choc septique, ...), l'hospitalisation est indispensable et l'ajout d'un aminoside (gentamicine ou Nétilmicine ou Tobramycine) est recommandé pendant 1 à 3 jours à la phase initiale du traitement.

Dans certains cas (allergie, intolérance, ...), un aminoside en monothérapie ou l'Aztréonam (prescription hospitalière) sont indiqués.

Une prescription d'une molécule de la famille des quinolones dans les 6 mois précédents (quel qu'en ait été le motif) expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à l'utilisation des fluoroquinolones. La suite du traitement doit tenir compte du résultat de l'antibiogramme et peut faire appel à :

- Amoxicilline,
- ou Amoxicilline-acide clavulanique,
- ou Céfixime,
- ou fluoroquinolone (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Ofloxacine),
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprime.

La durée du traitement est à moduler au cas par cas. Elle se situe habituellement entre 10 et 14 jours. Elle peut être prolongée jusqu'à 21 jours ou plus en fonction des situations cliniques, notamment en cas d'abcès, de bactérie multi-résistante ou d'insuffisance rénale sévère diminuant les concentrations d'antibiotiques au site de l'infection.

4. Traitement urologique

Une prise en charge urologique est indispensable pour les PNA sur obstacle justifiant un drainage ou une dérivation des urines en urgence.

5. Suivi

Le suivi est clinique et biologique avec un ECBU systématique pendant le traitement (à 48-72 h) et après la fin du traitement (4-6 semaines après la fin) (risque d'échec notamment en cas d'obstacle) (5).

F. Prostatite aiguë

Toute infection urinaire masculine doit être gérée comme une prostatite aiguë. Il existe des formes peu symptomatiques. La classification du National Institute of Health (NIH) est actuellement adoptée par tous.

1. Examens recommandés

Une BU qui a uniquement une valeur d'orientation (si elle est négative, une autre étiologie doit être recherchée) et un ECBU, ainsi que des hémocultures dans les formes sévères, sont recommandés en urgence, avant le début du traitement antibiotique.

L'augmentation des antigènes spécifiques prostatiques (PSA) ne constitue pas un critère diagnostique. Le dosage des PSA en phase aiguë n'est pas recommandé.

2. Imagerie

A la phase aiguë, il est recommandé d'effectuer une échographie des voies urinaires (recherche d'obstacle) par voie sus-pubienne. Une échographie par voie endorectale n'est pas recommandée (Accord professionnel).

Devant une évolution défavorable, il est justifié de discuter :

- si possible, une IRM prostatique (examen le plus performant dans cette indication) ;
- à défaut, une échographie prostatique (recherche d'abcès) par voie sus-pubienne ou un scanner.

3. Traitement médical des prostatites

Les formes sévères de prostatite aiguë justifient l'hospitalisation initiale. L'antibiothérapie doit être débutée en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme.

Le traitement probabiliste recommandé est :

- soit une céphalosporine de 3ème génération : Ceftriaxone ou Cefotaxime, par voie injectable,
- soit une fluoroquinolone *per os* (Ciprofloxacin ou Lévofloxacin ou Ofloxacin), ou par voie IV si la voie orale est impossible.

Dans les formes sévères, l'ajout d'un aminoside (gentamicine ou Nétilmicine ou Tobramycine) est recommandé pendant 1 à 3 jours à la phase initiale du traitement.

Le Sulfaméthoxazole-Triméthoprime ne peut pas être utilisé en traitement probabiliste. Il représente une option possible en traitement de relais par voie orale après vérification des résultats de l'antibiogramme. Pour des raisons de mauvaise diffusion tissulaire, l'Amoxicilline n'est pas recommandée même si la bactérie est sensible à l'antibiogramme, une fluoroquinolone ou le Sulfaméthoxazole-Triméthoprime devant être systématiquement privilégiés comme traitement de relais, en cas de bactérie sensible.

La durée du traitement est actuellement mal codifiée. Elle va de 14 jours dans les formes les plus faciles à éradiquer (exemple : forme paucisymptomatique de l'homme jeune à bactérie très sensible) à 21 jours, voire plus, selon le tableau clinique (abcès, traitement probabiliste initialement inactif, ...). Il n'existe pas d'études permettant de recommander l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans cette indication (5).

4. Traitement urologique des prostatites

En présence d'une rétention aiguë d'urine, le drainage urologique est recommandé.

En présence d'un abcès prostatique, le traitement médical est le plus souvent suffisant. Le drainage, si possible à l'aiguille par voie transrectale ou périnéale, s'impose en cas d'évolution défavorable, malgré un traitement antibiotique adapté.

5. Suivi

Un ECBU sous traitement antibiotique est recommandé si l'évolution est défavorable (notamment, persistance de la fièvre au delà de 72 h malgré une antibiothérapie bien conduite).

Un ECBU est recommandé entre 4 et 6 semaines après la fin du traitement, afin de dépister une éventuelle prostatite chronique, une rechute ou une récurrence.

Chez l'homme de plus de 50 ans, une prostatite aiguë pouvant être le mode de révélation d'un cancer de la prostate, un dépistage de ce cancer doit être effectué (toucher rectal et PSA). Le dosage des PSA ne doit être réalisé qu'à distance de l'épisode infectieux (au minimum 6 mois) (5).

G. Infections urinaires de la femme enceinte

Les études chez la femme enceinte sont peu nombreuses et de qualité méthodologique très discutable. Certains choix reposent sur les données de la population générale. Cette attitude pragmatique demande une confirmation par des études multicentriques randomisées puissantes qui à ce jour n'existent pas (5).

Trois tableaux peuvent être individualisés pendant la grossesse :

- bactériurie asymptomatique,
- cystite aiguë,
- pyélonéphrite aiguë.

H. Bactériurie asymptomatique

1. Définition

Patiente asymptomatique + 2 cultures positives avec la même bactérie (seuil de bactériurie $> 10^5$ UFC /mL, la leucocyturie n'intervenant pas dans la définition).

2. Dépistage

Pour l'ensemble des femmes enceintes, le dépistage des bactériuries asymptomatiques est recommandé tous les mois à partir du 4ème mois. Ce dépistage peut être fait par une BU dépistant les nitrites et les leucocytes qui sera obligatoirement suivie d'un ECBU en cas de positivité.

Chez les femmes à haut risque d'infections urinaires gravidiques, le dépistage par ECBU est recommandé. Le rythme optimal de ce dépistage n'est pas connu. Un dépistage mensuel est le plus souvent réalisé.

3. Diagnostic biologique

Le diagnostic de la bactériurie asymptomatique repose sur l'ECBU. Pour des aspects pratiques et des raisons de faisabilité, un seul prélèvement est accepté.

4. Traitement antibiotique des bactériuries asymptomatiques gravidiques

Le traitement des bactériuries asymptomatiques par antibiothérapie est recommandé chez toutes les femmes enceintes. Il limite le risque d'évolution vers une pyélonéphrite.

Le traitement établi en fonction des résultats de l'antibiogramme peut faire appel à :

- Amoxicilline (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse),
- ou Amoxicilline-acide clavulanique (à éviter si risque d'accouchement imminent),
- ou Céfixime (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse),
- ou Nitrofurantoïne (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse),
- ou Pivmecillinam (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse),
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (à éviter par prudence au 1er trimestre de la grossesse).

La durée totale de traitement recommandée est de 5 jours, sauf pour la Nitrofurantoïne pour laquelle elle est de 7 jours. Les traitements de 3 jours et les traitements en dose unique ne sont pas recommandés (5).

5. Surveillance

Un ECBU de surveillance 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi d'un ECBU mensuel (5).

I. Cystite aiguë gravidique

1. Examens recommandés

Le diagnostic de cystite aiguë repose sur les symptômes et la réalisation d'un ECBU avec antibiogramme.

2. Traitement antibiotique des cystites aiguës gravidiques

Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme, en utilisant :

- Céfixime,
- ou Nitrofurantoïne.

L'Amoxicilline, l'Amoxicilline-acide clavulanique, le Pivmecillinam et le Sulfaméthoxazole-Triméthoprim ne sont plus recommandés en traitement probabiliste, en raison du niveau de résistance élevé de *E. coli* vis-à-vis de ces molécules.

Le traitement de relais est fonction des résultats de l'antibiogramme et peut faire appel à :

- Amoxicilline,
- ou Amoxicilline-acide clavulanique (à éviter si risque d'accouchement imminent),
- ou Céfixime,
- ou Nitrofurantoïne,
- ou Pivmecillinam,
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (à éviter par prudence au 1er trimestre de la grossesse).

La durée totale de traitement recommandée est d'au moins 5 jours, sauf pour la Nitrofurantoïne pour laquelle elle est d'au moins 7 jours.

Dans la population générale, les traitements courts (3 jours) et les traitements en dose unique sont reconnus comme moins efficaces que les traitements plus longs (5-7 jours). Par conséquent et en l'absence de données fiables dans la population particulière des femmes enceintes, ils ne sont pas recommandés chez ces dernières.

Dans des situations très spécifiques (telles que multi résistances ou polyallergies), le traitement peut faire appel, après avis spécialisé, à l'aztréonam ou à une fluoroquinolone orale, mais il existe des restrictions d'usage au cours de la grossesse. Un ECBU de surveillance 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi au minimum d'un ECBU mensuel (5).

J. PNA gravidique

L'hospitalisation initiale est recommandée.

Chez certaines patientes, essentiellement au 1er ou en début du 2ème trimestre, le traitement ambulatoire est possible, le plus souvent après 24-48 heures de surveillance.

Les critères permettant de poursuivre le traitement à domicile sont notamment :

- grossesse de moins de 24 semaines,
- tolérance d'un traitement par voie orale (absence de nausées ou vomissements),
- absence de comorbidité associée,
- absence de signes de gravité,
- hyperthermie modérée (inférieure à 38°5),
- examen obstétrical normal,
- conditions socio-économiques favorables pour un traitement ambulatoire (5).

1. Examens recommandés

L'échographie des voies urinaires reste l'examen de choix à pratiquer en première intention.

Un bilan du retentissement fœtal est indispensable.

2. Traitement antibiotique des PNA gravidiques

Le traitement probabiliste recommandé est :

- une céphalosporine de 3ème génération (Ceftriaxone, Cefotaxime) par voie injectable pendant 1 à 3 jours à la phase initiale du traitement.

Dans certains cas (allergie, intolérance, ...), l'aztréonam (utilisable pendant toute la durée de la grossesse), un aminoside en monothérapie (gentamicine ou Nétilmicine ou Tobramycine) ou une fluoroquinolone sont des options possibles après avis spécialisé.

Après 48 heures d'apyrexie, un relais *per os* peut être effectué. Les molécules recommandées en fonction des résultats de l'antibiogramme sont:

- Amoxicilline,
- ou Amoxicilline-acide clavulanique (à éviter en cas de risque d'accouchement imminent),
- ou Céfixime,
- ou Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (à ne pas utiliser par prudence au 1^{er} trimestre de la grossesse).

La durée totale de traitement est d'au moins 14 jours.

3. Surveillance

Une surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable.

Un contrôle de l'ECBU est recommandé 48 heures après le début de l'antibiothérapie et dans les 8-10 jours suivant l'arrêt, ainsi qu'une surveillance mensuelle (5).

VIII. Changements dans la prise en charge des Infections Urinaires depuis 2008

Depuis 2008, des nouvelles notions dans le traitement des Infections Urinaires sont apparues, notamment l'abandon des quinolones de première génération, utilisées auparavant en première intention, pendant 7 à 10 jours dans le traitement d'un épisode unique de cystite. L'Amoxicilline, le Cotrimoxazole et les fluoroquinolones ne sont plus utilisés en première intention dans le traitement d'une cystite aiguë simple, dans le cadre de la politique de préservation des résistances aux Antibiotiques.

La durée du traitement a été réduite à une monodose, voire 3 à 5 jours dans la prise en charge d'une cystite aiguë simple et la patiente n'est plus revue systématiquement 3 à 7 jours après le traitement.

Aucun examen complémentaire, hormis le test par BU, n'est recommandé en cas de suspicion de cystite aiguë simple.

La Fosfomycine-Trométamol est privilégiée en 1^{ère} intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones, tandis que la Nitrofurantoïne ne se prête pas aux traitements courts. Quant au choix entre la Nitrofurantoïne et une fluoroquinolone, en 2^{ème} intention, il est guidé désormais par les antécédents d'exposition aux antibiotiques du sujet (pas de fluoroquinolone si prise dans les 6 mois précédents, quelle qu'en ait été l'indication, car il y a un risque aggravé de résistance aux fluoroquinolones).

En cas d'Infection Urinaire compliquée, le principe est de différer l'antibiothérapie, si la clinique le permet, pour l'adapter d'emblée aux résultats de l'antibiogramme, ce qui limite le risque de sélectionner une bactérie encore plus résistante.

La Nitrofurantoïne est utilisée, hors AMM, en 1^{ère} intention dans le cadre d'une cystite aiguë compliquée, si le traitement ne peut pas être retardé dans l'attente des résultats de l'Antibiogramme. Dans ce cas le traitement est de 7 jours au lieu de 5 jours.

La canneberge, amenant 36 mg/j de PAC, a aujourd'hui sa place dans le cadre d'un traitement prophylactique non antibiotique des cystites récidivantes.

Les recommandations de l'AFSSAPS ont abordé succinctement les modalités de prise en charge des différentes Infections Urinaires, avec l'abandon des termes IU basses et IU hautes au profit des termes : cystite et pyélonéphrite simples ou compliquées et en distinguant les IU aiguës des IU chroniques.

2^{ème} partie : la classe des Quinolones

I. Structure

Les quinolones sont des agents antibactériens de synthèse. Il est usuel de les séparer en :

- Quinolones de 1^{ère} génération (restreintes à des indications urinaires) ;
- Fluoroquinolones (ou quinolones de 2^{ème} génération), dont l'élargissement du spectre antibactérien et les caractéristiques pharmacocinétiques autorisent leur utilisation dans de nombreuses infections systémiques ;
- Fluoroquinolones antipneumococciques.

II. Mode d'action et mécanismes de résistance

A. Mode d'action

Les quinolones agissent spécifiquement sur deux enzymes cibles, l'ADN gyrase (ou topo-isomérase II (TPI II)) et la topo-isomérase IV (TPI IV). Elles inhibent l'élongation de l'ADN bactérien et bloquent la réplication bactérienne.

B. Mécanisme de résistance

La résistance acquise est liée à des mutations chromosomiques :

- Imperméabilité de la paroi par diminution de l'expression du gène codant pour les porines ;
- Réduction de l'affinité pour la cible par mutation du gène codant pour la sous-unité GyrA de l'ADN-gyrase ou pour la sous-unité parC de la topo-isomérase IV ;
- Réduction de la concentration intrabactérienne par l'acquisition ou la surexpression d'une pompe à efflux.

Les deux premiers mécanismes entraînent, lors de l'exposition aux quinolones, l'émergence de résistance à l'ensemble des molécules de cette classe.

Les taux de mutation varient selon les espèces, et la sélection des mutants résistants est favorisée par des concentrations subinhibitrices d'antibiotiques. La modification d'une des deux cibles est responsable d'un bas niveau de résistance pour certaines fluoroquinolones,

alors que pour atteindre un haut niveau de résistance, l'addition de mutations dans la seconde cible est nécessaire.

Le risque de sélectionner des mutants résistants est plus élevé pour *Pseudomonas aeruginosa* que pour les entérobactéries. Aussi, l'utilisation des fluoroquinolones en monothérapie doit être proscrite pour les infections dues à ces micro-organismes, surtout en début de traitement lorsque l'inoculum bactérien est élevé (8).

C. Spectre utile

1. Quinolones urinaires ou de 1^{ère} génération

Elles sont habituellement actives sur : *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*.

Elles sont inactives sur : *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

2. Quinolones systémiques ou de 2^{ème} génération

Elles sont habituellement actives sur les entérobactéries, les bactéries intracellulaires, les staphylocoques méti-S, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Bacillus anthracis* (bacille du charbon).

Elles sont inconstamment actives sur *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* méti-R, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* et la plupart des bactéries anaérobies.

La Ciprofloxacin possède la meilleure activité sur *P. aeruginosa*.

3. Quinolones antipneumococciques

La Lévofoxacin et la Moxifloxacin possèdent une activité *in vitro* sur *S. pneumoniae*, y compris les souches résistantes à la pénicilline et aux macrolides.

Ciprofloxacin, Ofloxacin et Moxifloxacin ont, *in vitro*, une activité sur certaines espèces de mycobactéries.

D. Pharmacocinétique-pharmacodynamie

1. Quinolones urinaires

La biodisponibilité des quinolones est limitée.

2. Quinolones systémiques de 2^{ème} génération et les nouvelles quinolones

a. Pharmacocinétique

Toutes ces molécules se caractérisent par une très bonne absorption orale, une distribution très large, des concentrations tissulaires et intracellulaires (phagocytes) élevées et supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries en cause.

L'élimination se fait par voie hépatique et/ou urinaire. Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin, Loméfloxacine sont éliminées sous forme inchangée dans les urines. La voie hépatique prédomine pour la péfloxacine (principal métabolite : Norfloxacin). La Ciprofloxacine a une double élimination, urinaire et hépatique (8).

b. Pharmacodynamie

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides, leur activité est concentration-dépendante et elles exercent un effet post-antibiotique.

L'activité d'une quinolone est proportionnelle à la dose totale à laquelle est exposé le patient. Le rapport ASC/CMI (aire sous la courbe/CMI) est prédictif de l'activité pour un micro-organisme donné (8).

E. Principales indications thérapeutiques

1. Quinolones urinaires

Infections urinaires non parenchymateuses

A entérobactéries sensibles : cystite aiguë non compliquée chez la jeune femme.

2. Quinolones de 2^{ème} génération

Infections urinaires

- Non parenchymateuse (cystite aiguë)

En 2^{ème} intention, en dose unique ou pendant 3 jours, selon les recommandations

- Parenchymateuse

Ofloxacin, Ciprofloxacine peuvent être utilisées seules ou en association à un aminoside, en privilégiant la voie orale.

Infections génitales

- Prostatite

C'est le traitement de référence, de 14 jours pour les formes simples à 21 jours pour les formes compliquées.

- Salpingite-Endométrite

En associant avec un antibiotique actif sur les bactéries anaérobies.

Infections sexuellement transmissibles (IST)

Urétrite à gonocoque en 2^{ème} intention (dose unique 500 mg de Ciprofloxacine si l'on est sûr de revoir le patient et que l'efficacité puisse être secondairement documentée par un antibiogramme, chancre mou (traitement de 3 jours). L'Ofloxacin représente une alternative aux cyclines en cas d'infections génitales non gonococciques.

Infections digestives

- Fièvre typhoïde
- Diarrhée aiguë bactérienne à germe invasif, si une antibiothérapie est indiquée.

Infections ORL

- Angines, otites, sinusites aiguës

Aucune indication.

➤ Sinusites chroniques

Indication possible en association à un antibiotique actif sur les anaérobies et les streptocoques (aminopénicillines + inhibiteur de bêtalactamases) ou sur documentation bactériologique, dans les otites malignes externes (*Pseudomonas*) et les otites chroniques (Ciprofloxacine).

Infections respiratoires basses

➤ Pneumonies aiguës communautaires (PAC)

Les quinolones non antipneumococciques ne sont plus recommandées dans le traitement des PAC sauf dans la légionellose où elles constituent le traitement de référence.

➤ Exacerbations de bronchite chronique (EBC)

Les quinolones non antipneumococciques ne sont plus recommandées dans les EBC sauf la Ciprofloxacine dans les infections à *Pseudomonas*.

➤ Autres indications

Prévention et traitement des complications infectieuses de la mucoviscidose, pneumonie nosocomiale tardive (en association à une β -lactamine).

Infections ostéoarticulaires

Les fluoroquinolones peuvent être privilégiées pour les infections à staphylocoques sensibles, les infections à entérobactéries. Pour les infections à *Pseudomonas*, la Ciprofloxacine est privilégiée. L'utilisation en association avec un antibiotique d'une autre classe est indispensable au stade initial du traitement.

Infections oculaires

Les fluoroquinolones constituent la classe d'antibiotiques qui diffusent le mieux dans l'œil et sont donc particulièrement utiles pour le traitement des endophtalmies purulentes.

Divers

Les fluoroquinolones sont utilisées en association dans :

- Les états fébriles chez les neutropéniques ;
- Les méningites purulentes secondaires (en association avec C3G, fosfomycine) ;
- Le charbon (exposition à un aérosol) : traitement postexposition et des personnes symptomatiques (8).

3. Quinolones antipneumococciques

Ces molécules (Lévofoxacine et Moxifloxacine) sont à réserver au traitement de seconde intention ou sur terrain particulier qu'il s'agisse des sinusites, des EBC, ou des pneumonies communautaires. Elles ne doivent pas être utilisées si le patient a été exposé à une quinolone dans les 3 mois précédents.

Sinusite aiguë

Les quinolones antipneumococciques doivent être réservées :

- Aux situations cliniques les plus sévères et susceptibles de complications graves telles que les sinusites frontales, sphénoïdales ;
- Aux échecs d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires, après documentation bactériologique et/ou radiologique.

Pneumonie aiguë communautaire

Les quinolones antipneumococciques ne sont pas indiquées en première intention chez l'adulte présumé sain, sans signe de gravité. Elles peuvent être utilisées en première intention chez l'adulte avec comorbidités ou le sujet âgé et chez toutes personnes présentant des signes de gravité (en association) (8).

F. Effets indésirables

- Gastro-intestinaux : nausées, dyspepsie, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée...
- Neuropsychiques : céphalées, accidents convulsifs, troubles neurosensoriels (vision des couleurs, altération du goût), myoclonies, hallucinations, agitation chez les sujets âgés.
- Hépatiques : cytolyse, ictère, hépatite, insuffisance hépatocellulaire.

- Urinaires : azotémie, cristallurie, hématurie, néphrite interstitielle.
- Dermatologiques : rash, prurit, photosensibilisation.
- Musculo-squelettiques : arthralgies, myalgies, tendinopathies (surtout avec la péfloxacin dont l'utilisation a été considérablement restreinte), avec risque de rupture tendineuse (tendon d'Achille), plus élevé chez le sujet âgé, lors de traitements prolongés, en cas de corticothérapie associée.
- Cardiovasculaire : hypotension, allongement de l'espace QTc, risque de torsade de pointe (Moxifloxacin).
- Divers : fièvre, anaphylaxie, bronchospasme...

G. Interactions médicamenteuses

- Réduction de l'absorption digestive : chélation par les ions Mg^{2+} , Al^{3+} et Ca^{2+} présents dans les antiacides type Maalox® et par la supplémentation en fer, le sucralfate, les multivitamines, cet effet persiste même au-delà de 2 heures.
- Potentialisation de la théophylline, surtout avec l'Enoxacin (association contre-indiquée). Nécessité de surveiller les taux avec la Ciprofloxacine et l'Ofloxacine. Décaler la prise de FQ d'environ 2 heures avec ces médicaments.
- Potentialisation de la caféine.
- Potentialisation de la warfarine, nécessitant l'adaptation de posologie.
- Interaction Moxifloxacin et autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QTc (8).

H. Précautions d'emploi et contre-indications

1. Précautions d'emploi

L'adaptation du traitement est parfois nécessaire :

- Insuffisance hépatocellulaire : Péfloxacin, Ciprofloxacine ;
- Sujet âgé : Ofloxacine, Péfloxacin ;
- Insuffisance rénale sévère : Ofloxacine, Lévofloxacine, Ciprofloxacine.
- La Moxifloxacin est contre-indiquée : chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée, une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance ventriculaire gauche, des antécédents de troubles du rythme en raison du

risque d'arythmie ventriculaire incluant les torsades de pointes. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (8).

2. Contre-indications

- Femme enceinte ou allaitement.
- Enfant en période de croissance (à moduler en cas d'infection sévère nécessitant une fluoroquinolone).
- Hypersensibilité connue à un dérivé.
- Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD).
- Association Enoxacine et théophylline.

I. Posologie, mode d'administration

La très bonne biodisponibilité des quinolones systématiques justifie que l'administration par voie orale de ces antibiotiques soit privilégiée (cf. Tableau VII) (8).

Tableau VII : Quinolones

DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adulte	Enfant
Quinolones urinaires				
1^{ère} génération				
Acide nalidixique	Négram Forte®	Orale 2 ×/j	2 g/j	
	Négram® suspension	Orale 4 ×/j		30-50 mg/kg/j
Acide pipémidique	Pipram fort®	Orale	800 mg/j	
Fluméquine	Apurone®	Orale 3 ×/j	1200 mg/j	
Fluoroquinolones				
Norfloxacin	Noroxine®	Orale 2 ×/j	800 mg/j	
Enoxacine	Enoxor®	Orale 2 ×/j	400-800 mg	

Loméfloxacin	Logiflox®	Orale 1 ×/j	400 mg/j
Quinolones systémiques			
Péfloxacin	Péflacine®	Orale-IV 2 ×/j	400-600 mg/j
Ofloxacin	Oflocet®	Orale-IV 2 ×/j	400 à 600 mg/j
Ciprofloxacin	Ciflox®	Orale 2 ×/j	1000 à 1500 mg/j
IV – 2 ou 3 ×/j			
Quinolones dites antipneumococciques			
Lévofloxacin	Tavanic®	Orale – 1 à 2 ×/j	500 à 1000 mg
		IV – 1 à 2 ×/j	500 à 1000 mg
Moxifloxacin	Izilox®	Orale 1 ×/j	400 mg

Depuis le 29/10/2010 IZILOX® (Moxifloxacin) est disponible sous forme injectable, IZILOX 400 mg/250 ml solution pour perfusion IV (intraveineuse), qui s'ajoute à IZILOX® 400 mg comprimé pelliculé.

Enfin il existe des formes locales de FQ sous forme de collyre et de solution auriculaire.

3^{ème} partie : Etude réalisée

L'objectif de notre travail était d'analyser la place des fluoroquinolones dans la prise en charge des Infections Urinaires, dans les établissements de santé en Lorraine, à partir des résultats d'une Revue de Pertinence de la prescription des fluoroquinolones.

I. Contexte de l'étude

A. Réseau Antibior

1. Présentation

En Lorraine, il existe un réseau d'Antibiologie, Antibior. Ce réseau est composé de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, biologistes) exerçant dans des établissements de soins et en ville.

Le champ d'application du Réseau concerne les activités spécifiques d'épidémiologie, de recherche, de prévention, d'information et de suivi appliquées aux patients atteints d'infection pour lesquelles se pose la question de la prescription d'un anti-infectieux. Il permet à tout praticien membre du Réseau de disposer de recommandations harmonisées et adaptées à l'écologie bactérienne régionale.

Le Réseau Lorrain d'Antibiologie a pour finalité l'optimisation de la qualité de l'usage des antibiotiques dans les infections communautaires ou nosocomiales.

Il vise à réduire les conséquences d'une prescription inadaptée :

➤ Conséquences individuelles

Augmentation de la morbidité et de la mortalité, effets indésirables, émergence de bactéries multi résistantes à l'origine d'échecs thérapeutiques, de surinfection, de portage ou de colonisations sources de transmission croisées ;

➤ Conséquences collectives

Augmentation de la fréquence des résistances, diminution des solutions thérapeutiques, incitation à l'utilisation de molécules à spectre large et coûteuses, augmentation de la pression de sélection.

Le Réseau est animé par un ou plusieurs coordonnateurs médecin(s), bactériologiste(s) ou pharmacien(s) nommé(s) par le Conseil d'Administration de l'Association du Réseau

Lorrain d'Antibiologie sur proposition du Comité de Pilotage. L'un au moins des coordonnateurs est praticien hospitalier.

2. Les objectifs du réseau

L'objectif principal du Réseau consiste à apporter aux prescripteurs et aux établissements une aide pour organiser le meilleur usage des antibiotiques.

- Elaborer, valider, diffuser et utiliser les référentiels régionaux ; ils sont le fruit d'une démarche consensuelle, collective et volontaire, validée par des commissions spécifiques, les sous-groupes de travail du Réseau et les commissions des anti-infectieux de chaque établissement, qui favorisent leur appropriation. Les référentiels concernent les trois acteurs des processus conduisant à une prescription et à une dispensation d'anti-infectieux : médecins et dentistes prescripteurs, pharmaciens, microbiologistes.
- Promouvoir les prescriptions normées d'anti-infectieux.
- Développer les pratiques d'évaluation dont l'audit dans le domaine du bon usage des anti-infectieux tant dans les établissements de santé qu'en médecine libérale. Mettre en évidence les écarts pouvant exister entre nos pratiques et les recommandations. Proposer alors des actions correctives. Evaluer l'impact de ces actions. Les audits d'autoévaluation reposeront sur le volontariat et respecteront le secret médical et l'anonymat des participants.
- Contribuer à la formation continue des membres du Réseau aux bonnes pratiques d'utilisation des anti-infectieux.
- Fédérer les référents en antibiothérapie exerçant en établissements de soins ; participer au processus de leur désignation (pré requis, ...) ; assurer leur formation continue.
- Animer un numéro vert accessible de 8h30 à 20h30 du lundi au vendredi hors jours fériés et permettant à tout membre du Réseau d'avoir accès à un conseil téléphonique dans le domaine de la prescription des traitements anti-infectieux ; cette permanence sera assurée par un référent en antibiothérapie.

- Organiser et réaliser des réunions de concertation pluridisciplinaire en antibiothérapie pour l'ensemble des prescripteurs Lorrains (réunion périodique permettant d'obtenir un avis diagnostique et thérapeutique).
- Développer des systèmes informatisés permettant d'interfacer les données cliniques, microbiologiques et pharmaceutiques.
- Contribuer au développement de la recherche épidémiologique et clinique dans le domaine du bon usage des anti-infectieux.
- Développer de nouveaux axes de travail dans le domaine du bon usage des anti-infectieux en partenariat avec d'autres disciplines (ex. : élaborer un référentiel du bon usage des anti-infectieux chez l'allergique, ...).

3. Structuration du réseau

a. Organisation du réseau

Le réseau comprend :

- Un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints d'infection qui est le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy ;
- Les établissements d'hospitalisation et d'hébergement publics : Hôpitaux, Moyen et Long Séjours, Maison de retraite médicalisée, ...
- Les établissements d'hospitalisation et d'hébergement privés participant au service public : Hôpitaux ou Cliniques, Moyen et Long Séjours, Maison de retraite médicalisée.
- Les établissements d'hospitalisation et d'hébergement privés : Cliniques, Moyen et Long Séjours, Maison de retraite médicalisée, ...

Représentant les établissements suscités, participent à la vie du Réseau, leurs directeurs, les prescripteurs de traitement anti-infectieux, les pharmaciens, les biologistes et les hygiénistes qui y travaillent.

- L'ensemble des prescripteurs de traitement anti-infectieux, pharmaciens, biologistes, hygiénistes, épidémiologistes exerçant hors établissements de soins. Le Réseau ANTIBIOLOR accueille tous les acteurs de santé qui le souhaitent et qui contribuent à la prise en charge de patients atteints d'infection pour laquelle se pose la question de la prescription d'une antibiothérapie ;

- Une structure épidémiologique qui est le Service d'épidémiologie et d'évaluation Clinique du CHU de Nancy ;
- Les associations de patients (9).

b. Fonctionnement du réseau

Le Réseau est supervisé par un Comité de Pilotage qui agit sous l'autorité du Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie.

- Le comité de pilotage du réseau est désigné par le Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie ;
- Il est présidé par le Président de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie;
- Il se réunit au moins 6 fois par an.

Son rôle est alors de :

- Soumettre au Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie les objectifs généraux du Réseau ;
- Proposer l'orientation de la politique Qualité du Réseau ;
- Analyser les résultats présentés par le comité d'évaluation et proposer des objectifs d'amélioration ;
- Superviser la rédaction des procédures, protocoles et autres documents propres au Réseau ;
- Rédiger les comptes-rendus (9).

4. Axes de travail des différentes commissions et premiers résultats

a. Commission Clinique

Cette commission a trois objectifs principaux :

- La rédaction et l'actualisation d'un référentiel « Antibioguide ». Ce référentiel a pour but d'aider à la prescription des antibiotiques chez l'adulte comme chez l'enfant dans les pathologies courantes. Il est également essentiel d'insister sur le fait que le recours à l'antibiothérapie n'est pas toujours absolument nécessaire dans la rhinopharyngite, l'angine non bactérienne, la bronchite aiguë... Pendant l'année 2008, environ 20000 exemplaires de l' « Antibioguide » ont été distribués.

- La diffusion possible du référentiel « AntibioGARDE » sous forme de courrier électronique aux établissements volontaires.
- La création d'un classeur « AntibioVILLE » utile en pratique ambulatoire. Ce dernier se découpe en fiches consultables abordant la question du choix de l'antibiotique (si nécessaire) dans différentes situations cliniques. En 2008, 2000 classeurs et 2400 CD ROM de la 3^{ème} édition de l' « AntibioVILLE » ont été édités (10).

b. Commission Formation/Information

Cette commission est chargée de :

- La promotion du réseau par la diffusion des référentiels aux professionnels de santé et par la formation de ceux-ci sur le bon usage des antibiotiques (soirée multidisciplinaire, visite des professionnels de santé) ;
- Mettre à disposition des professionnels de santé un numéro vert « Antibiotel » dont les astreintes sont assurées par des médecins volontaires référents en antibiothérapie, dans le but d'aider à la bonne prescription des antibiotiques ;
- Diffuser la lettre d'Antibiolor destinée aux professionnels de santé pour la promotion du réseau. Elle comporte un bulletin d'adhésion au réseau, les dernières recommandations en matière de bon usage des antibiotiques, des cas cliniques et l'agenda des différentes manifestations du réseau.

En 2008, 9 soirées de Formation Médicale Continue (FMC) à thèmes divers (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, infection urinaire et vaginale, sinusite, otite, maladie de Lyme, vaccins...) ont été suivies par 134 participants (médecins, pharmaciens, biologistes).

De plus, un cycle de formation en infectiologie (« CISPriLOR») a été proposé aux médecins et se déroule en 4 semaines.

En outre, des visites de pairs ont été réalisées auprès de médecins et de pharmaciens et donnaient lieu à l'issue d'un entretien confraternel à la remise de l' «AntibioVILLE ».

La lettre d'Antibiolor a été diffusée sous forme de 3 à 4 numéros par an dans le but de communiquer des informations sur le réseau.

Enfin, 20000 plaquettes « grand public » ont été diffusées aux médecins généralistes et aux pharmaciens d'officine à l'initiative des commissions Formation-Information, Clinique, et Pharmacie (10).

c. Commission Microbiologie

Cette commission doit définir :

- Les indications des examens complémentaires en microbiologie ;
- Les bonnes pratiques dans la phase pré-analytique ;
- Les grands principes de l'interprétation des résultats obtenus.

Ces éléments décrits sont intégrés dans les référentiels destinés aux établissements de soin et de pratique libérale.

Cette commission a mis à jour les fiches de biologie pour la nouvelle version de l'« Antibioville » de 2009.

Elle a également mis en place un réseau de surveillance de la résistance bactérienne en ville (10).

d. Commission Informatique

Cette commission a pour objectif majeur la mise en place d'un site internet dédié aux professionnels de santé pour améliorer l'usage des antibiotiques comprenant des cas cliniques, les résultats des commissions et l'agenda du réseau.

En 2009, grâce au site internet (www.antibiolor.org), de nombreuses informations ont été mises en ligne :

- Des documents comme présentations Journées Régionales d'Infectiologie (JRI), « Antibioville », « Antibioguide », « Revue de pertinence des fluoroquinolones » ;
- Des actualités en infectiologie ;
- Les dates et lieux des soirées de Formation Médicale Continue ;
- Des réponses aux cas cliniques des Lettres ;
- Newsletter : diffusion de la lettre d'information du site à 600 abonnés ;
- Des questions de médecins et de pharmaciens ;
- Autres demandes de renseignements...

En outre, le nombre de visites est passé de 10 par jour en 2004 à 30 par jour en 2008 (10).

e. Commission Evaluation

Elle a pour objectif de définir et de mettre en œuvre les modalités d'évaluation de chaque action entreprise par différentes commissions. Selon l'action, elle doit s'accompagner d'évaluation à plus ou moins long terme.

f. Commission pharmacie

Comme toutes les autres commissions, la commission a pour objectif le bon usage des antibiotiques en ville comme en établissement de soins (9).

En ville, un recensement des besoins a été effectué en 2006 auprès des pharmaciens d'officine en matière d'Antibiothérapie, à l'aide d'un questionnaire envoyé à 500 officines de la région, ainsi qu'auprès de responsables de formation continue des membres du Réseau.

Il s'agit de proposer une formation aux pharmaciens d'officine en collaboration avec la commission Formation/Information par :

- L'organisation de soirées de formation thématique multidisciplinaire au cours desquelles sont abordés des cas cliniques sur l'antibiothérapie donnant lieu à l'intervention des professionnels de santé d'un même secteur géographique ;
- La visite des officines par un pharmacien formé en antibiothérapie pour délivrer un message indépendant sur le bon usage des antibiotiques ;
- La diffusion du guide « Antibioville » rédigé par la Commission clinique et destiné aux médecins généralistes et aux pharmaciens d'officine.

En ce qui concerne la politique antibiotique de l'hôpital, il s'agit d'apporter une aide en :

- Etablissant une liste d'antibiotiques disponibles dans l'établissement ;
- Déterminant les modalités de restriction de la prescription de molécules à un médecin référent ;
- Réalisant un suivi prospectif des consommations d'antibiotiques en DDJ sur 1000 journées d'hospitalisation dans les établissements de santé adhérant au réseau pour établir une comparaison inter-établissement grâce à une saisie en ligne des consommations (sur le site Antibolor) et à une analyse automatisée des données (9).

En 2008, le réseau Antibior a organisé, dans le cadre de l'évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP), une Revue de Pertinence des prescriptions des FQ dans les établissements de santé lorrains.

B. Evaluation des Pratiques Professionnelles

1. L'EPP, contexte réglementaire

- 1980 : Lettre du ministère de la Santé aux présidents des Commissions médicales des hôpitaux publics (CME), préconisant une réflexion générale sur le concept d'évaluation, les méthodes et structures nécessaires ;
- Loi du 31 01 84 : La CME doit produire annuellement "un rapport sur l'évaluation de la qualité des soins dispensés dans l'établissement" ;
- 1989 : création de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) ;
- Loi du 31 07 91 : " Les établissements de santé, publics ou privés, développent une politique d'évaluation des pratiques professionnelles, des modalités d'organisation des soins et de toute action concourant à une prise en charge globale du malade afin d'en garantir la qualité et l'efficience" ;
- Ordonnance n° 96-346 du 22 04 96 : création de l'ANAES, missions :
 - favoriser, tant au sein des établissements publics et privés que dans le cadre de l'exercice libéral, le développement de l'évaluation des soins et des pratiques professionnelles
 - mettre en œuvre la procédure d'accréditation (certification) des établissements de santé...
- Décret n°99-1130 du 28 12 1999 : EPP des médecins libéraux, réalisée par leurs pairs (médecins habilités par l'ANAES) ;
- Loi du 13 août 2004 : création de la HAS ;
- Décret n°2005-346 du 14 04 2005 : Obligation pour chaque médecin de satisfaire à l'EPP. Intervient dans la validation de la FMC (Formation Médicale Continue).

2. Méthodes de l'EPP

Il existe différentes méthodes d'EPP : Audit Clinique, Revue de Mortalité Morbidité (RMM), Chemin Clinique et Revue de Pertinence.

La méthode d'EPP retenue par le réseau Antibiolor, pour étudier la prescription des FQ dans les établissements lorrains, a été la Revue de Pertinence.

3. La Revue de Pertinence (RP)

La revue de pertinence des soins est une méthode permettant d'évaluer l'adéquation des soins aux besoins des patients. Elle s'applique à un soin ou un programme de soins et peut porter sur l'indication, l'initiation ou la poursuite des soins. Elle repose sur une approche par comparaison à un ensemble de critères objectifs, prédéterminés, standardisés et validés. Si l'un d'entre eux est présent, les soins ou le programme de soins sont alors pertinents. Lorsqu'aucun critère de la grille n'est retrouvé, il faut rechercher les raisons expliquant la non pertinence des soins ou du programme de soins.

C. Revue de pertinence des prescriptions des fluoroquinolones

1. Participants

Cette étude multicentrique, rétrospective, en deux tours, reposant sur une Revue de Pertinence de la prescription des fluoroquinolones, en particulier sur le respect de l'indication, le choix de la molécule, le mode d'administration et la durée envisagée, s'est déroulée dans plusieurs établissements de santé lorrains volontaires, membres du réseau Antibiolor. Tous les établissements de santé publics ou privés volontaires de la région lorraine étaient éligibles. Ils ont été sollicités par courrier pour participer à cette étude.

Voici la liste des établissements ayant participé à l'étude :

- OHS – CJP – BAINVILLE SUR MADON
- Hôpital St Joseph – BITCHE
- CH Maillot – BRIEY
- Hôpital St Jacques – DIEUZE
- CH Jean Monnet - EPINAL
- CHG Marie-Madeleine – FORBACH
- HOSPITALOR - FORBACH
- Alpha Santé – HAYANGE
- Association Hospitalière – JOEUF
- Clinique Jeanne d'Arc – LUNEVILLE
- CH - LUNEVILLE

- Hôpital St François – MARANGE-SILVANGE
- CHR Metz-Thionville – METZ
- (Hôpital Bon, Secours)
- Hôpitaux privés – METZ
- (sites de Saint André et Sainte Blandine)
- HÔPITAL Clinique C. Bernard – METZ
- Hôpital du Val du Madon – MIRECOURT
- CHU - NANCY
- Clinique A. Paré – NANCY
- Polyclinique Gentilly – NANCY
- CH Lemire – SAINT AVOLD
- HOSPITALOR -SAINT AVOLD
- CHG - SAINT DIE DES VOSGES
- CH St Nicolas – SARREBOURG
- Hôpital de Hoff - SARREBOURG
- Hôpital du Parc - SARREGUEMINES
- CH St Charles – TOUL
- Centre A. Vautrin – VANDOEUVRE
- CH St Nicolas – VERDUN
- CH – VITTEL
- CH – CHAUMONT

Les prescriptions des fluoroquinolones systémiques (Ofloxacin, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine...) intraveineuses ou orales ont été analysées. Les dossiers ont été sélectionnés à partir des prescriptions enregistrées dans les pharmacies hospitalières dans les trois derniers mois au maximum (ordonnances nominatives). Le nombre de dossiers demandé était fixé à 10% des lits de l'établissement avec un minimum de 20 dossiers par service. S'il y avait plus de 20 prescriptions par service sur la période étudiée, un tirage au sort aléatoire des prescriptions était effectué pour éviter tout biais de sélection.

2. Fiche de recueil

Pour chaque prescription de fluoroquinolones, une fiche standardisée (cf. Figure 2) a été remplie en renseignant les items suivants :

- les caractéristiques de l'établissement avec son code et le type de service (médecine, chirurgie et obstétrique (MCO), réanimation, psychiatrie et soins de suite et réadaptation (SSR)),
- les caractéristiques du patient (âge, sexe, terrain), l'histoire de la maladie (motif d'hospitalisation, pathologies associées, antibiotiques pris dans les 3 mois précédents, date d'hospitalisation),
- les caractéristiques de l'infection (le type nosocomial ou communautaire de l'infection, l'identification ou non d'un germe),
- le traitement instauré (antibiotique utilisé, voie d'administration, posologie, date de début et de fin de traitement), avec des précisions sur la justification de la voie intraveineuse (le choc septique, les vomissements, les troubles de la déglutition, les situations post-opératoire immédiates...),
- les difficultés rencontrées lors du remplissage de la fiche. Le remplissage des fiches a été effectué par un praticien médecin ou pharmacien volontaire ou désigné par l'établissement. Les fiches ont ensuite été adressées au secrétariat du réseau Antibiolor qui les a numérotées et anonymisées (12 ; 21).

FICHE ENQUETE FLUOROQUINOLONES

Code établissement : /.../.../ (ne pas compléter les parties grisées) N° fiche
 Service : Médecine : Spécialité : Psychiatrie
 Chirurgie : Spécialité : Gynéco/Obstétrique
 Réanimation : Médicale Chirurgicale SSR, moyen-long séjour

PATIENT N° patient : /.../.../ ou Initiales Nom /.../ Prénom /.../ (facultatif)
 Age (années) : /.../.../ Sexe : M F
 Date hospitalisation .../.../... (année si long séjour)

	Indication(s) la plus précise possible (cf listing en annexe)	Code PMSI
Diagnostic		
Diagnostic		
Terrain		

Infection documentée au moment de la prescription des quinolones : oui non en cours

Si documentation : nature du germe
 (antibiogramme à joindre)

Infection : communautaire nosocomiale SSR, moyen-long séjour

Antibiothérapie dans les 3 mois précédents : oui non NSP

Si oui, nom des molécules

Prescription antibiotique pour l'infection en cours :

Antibiotique(s) utilisé(s)	Voie administration	Posologie (en mg et nbre de prises)	Date début	Date fin

Si patient sorti, transféré ou décédé, durée prévue du traitement par quinolones :

- IV : jours

- Per os : jours

Justification de la voie IV : choc septique vomissements tr. de déglutition

post-op. immédiat refus du patient autres :

Commentaire libre :

Difficultés rencontrées lors du remplissage de la fiche :

Date .../.../...

Figure 2 : Fiche de recueil

3. Analyse des fiches

Chaque fiche a été analysée par un binôme, un médecin et un pharmacien, membres du réseau Antibiolor et extérieurs à l'établissement concerné. La pertinence de la prescription par rapport au référentiel lorrain l'Antibioguide a été systématiquement vérifiée.

Les indications essentielles des fluoroquinolones et des alternatives thérapeutiques ont été proposées par l'AFSSAPS en 2001. Cependant, il n'existe pas de référentiel national sur la prescription adaptée des fluoroquinolones et sur le choix respectif des molécules en fonction des situations. La commission spécialisée des anti-infectieux (médecins, biologistes, pharmaciens) a actualisé l'Antibioguide et révisé les prescriptions des fluoroquinolones selon les situations cliniques et microbiologiques, à titre curatif ou prophylactique, fin 2007 au cours de plusieurs séances de travail. Cet Antibio guide (7^{ème} édition) a été largement diffusé dans les établissements de santé de Lorraine.

Le degré de conformité des prescriptions au référentiel thérapeutique, qui constitue le critère de jugement principal de cette étude, a été apprécié par un index global d'adéquation thérapeutique (cf. Tableau VIII).

Le calcul de cet index s'est fait par addition des points attribués pour chaque item (arbitrairement lorsque l'item était conforme au référentiel, il recevait la valeur 0). Ce score, constitué d'items représentatifs du caractère approprié d'un traitement antibiotique, a déjà fait l'objet de plusieurs validations notamment en gériatrie ou dans le domaine des pneumopathies. Cet index s'est avéré pertinent, reproductible, sensible et d'utilisation simple.

Toutes les fiches ont été saisies sur le logiciel Excel© (Microsoft Office, USA, 2007) et une analyse statistique par le logiciel Stata® version 8.2 (Stata Co., LP, College Station, USA) (Stata Corp, 2003) a été effectuée à chaque tour. Le test du Chi carré de Pearson a été utilisé pour comparer les pourcentages. Le test était considéré significatif si $p < 0,05$ et très significatif si $p < 0,001$ (11).

Tableau VIII : Index d'adéquation thérapeutique (11 ; 12 ; 21)

Items	Score attribué		
	3	1	0
Indications des quinolones : conforme au référentiel	non conforme	discutable	conforme
Indications de la molécule : conforme au référentiel	non conforme		conforme
Posologie : conforme au référentiel	non conforme	discutable	conforme
Durée du traitement : conforme au référentiel	non conforme		conforme
Voie d'administration : conforme au référentiel	non conforme	discutable	conforme
Si association : conforme au référentiel	non conforme		conforme

4. Calendrier

La mise en place de l'étude et une information des prescripteurs ont été faites au cours du dernier trimestre 2007. Le premier tour (T1) a eu lieu à la fin de janvier 2008 pendant une durée de trois mois. Le recueil et la saisie des données ont été effectués entre avril et juin 2008. Les résultats globaux de l'ensemble des établissements ont été présentés en octobre 2008 et la restitution des résultats de chaque service participant s'est faite individuellement entre octobre et décembre 2008. Début janvier 2009, au cours d'une commission spécialisée des anti-infectieux ont été proposées des pistes d'amélioration de la prescription des fluoroquinolones. Le second tour (T2) s'est déroulé selon la même méthodologie à partir de juin 2009, les résultats ont été rendus en fin d'année 2009 de manière à comparer les taux de conformité des prescriptions des fluoroquinolones avant et après proposition de mesures correctrices (11 ; 12 ; 21).

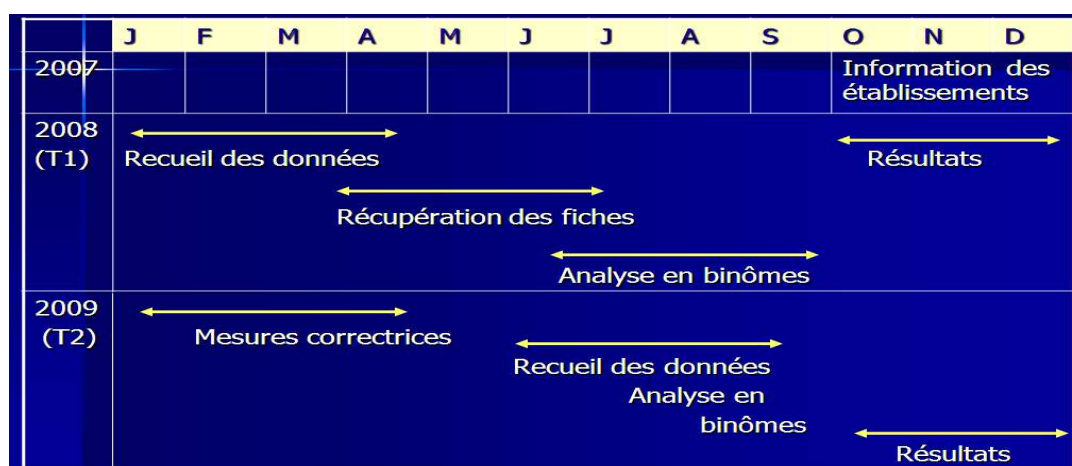


Figure 3 : Calendrier de la Revue de Pertinence sur les FQ (11)

II. Méthode

Afin de réaliser cette étude sur la pertinence des prescriptions des fluoroquinolones dans le traitement des Infections Urinaires dans les établissements de santé lorrains, nous avons d'abord récupéré les Fichiers Excel® des données de l'étude menée par Antibiolor, sur la prescription des FQ en général, dans les établissements de santé lorrains en deux tours (2008 et 2009). Ces fichiers contenaient des données sur des pathologies diverses, ayant nécessité, de la part des prescripteurs, un recours aux FQ. Nous avons procédé par tri, tout d'abord par pathologies, laissant uniquement les Infections Urinaires, puis par molécules, puis par indication, afin d'analyser les résultats de l'étude. Ces tris ont été réalisés par l'intermédiaire des tableaux croisés dynamiques dans le logiciel Excel®.

Nous avons étudié la répartition des pathologies urinaires par sexe, les molécules utilisées, nous avons ensuite étudié la conformité de : l'indication des fluoroquinolones, le choix des molécules, la posologie, la durée du traitement, la voie d'administration, l'association des fluoroquinolones à un autre antibiotique et enfin nous nous sommes intéressés à l'index de conformité globale.

III. Résultats-discussion de l'étude

Concernant les Infections Urinaires uniquement :

- Dix huit établissements de santé lorrains ont complété 417 fiches à T1 et 16 en ont rempli 289 à T2.
- L'âge moyen des patients était de 73 ans à T1 et à T2.
- Le sexe ratio H/F était de 0,45 à T1 (286 femmes pour 131 hommes) et 0,50 à T2 (100 hommes pour 189 femmes).

1. Analyse des prescriptions

a. Pathologies

Lors du premier tour, sur 286 femmes, 142 (50%) ont eu une cystite, 50 (17%) une pyélonéphrite, 40 (14%) une infection sur sonde urinaire et 54 (19%) une infection urinaire autre.

Sur 131 hommes, 16 (12%) seulement ont eu une cystite, 25 (19%) une prostatite, 25 (18%) une pyélonéphrite, 24 (18%) une infection sur sonde urinaire et 41 une infection urinaire autre (sans précision) (31%).

Lors du deuxième tour, sur 189 femmes 42 (22%) ont eu une cystite, 42 (22%) une pyélonéphrite, 6 (4%) une infection sur sonde urinaire et 99 (52%) une autre infection urinaire.

Chez 100 hommes, 3 (3%) ont eu une cystite, 25 (25%) une prostatite, 23 (23%) une pyélonéphrite, 12 (12%) une infection sur sonde urinaire et 37 (37%) une autre infection urinaire.

Beaucoup plus de femmes que d'hommes ont eu une cystite en T1 et T2, alors que les infections urinaires sur sonde urinaire ont été plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes en T1 et en T2.

Tableau IX : Répartition des pathologies urinaires par sexe

	T1		T2	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Cystites	50 %	12 %	22 %	3 %
Pyélonéphrites	17 %	19 %	22 %	23 %
Sondes urinaires	14 %	18 %	4 %	12 %
Autres	19 %	31 %	52 %	37 %
Prostatites		19 %		25 %

b. Fluoroquinolones utilisées

A T1 et T2 :

- la FQ la plus prescrite était l'Ofloxaciné suivie de la Norfloxaciné, de la Ciprofloxaciné, de la Lévofoxaciné et de la Moxifloxaciné successivement.
- Les molécules les plus utilisées dans le traitement des cystites étaient la Norfloxaciné en premier rang (46 % à T1 et 49 % à T2), suivie de l'Ofloxaciné (41 % à T1 et 44 % à T2).

- Les prostatites, les pyélonéphrites, ainsi que les infections sur sonde ont été traitées surtout par Ofloxacine (cf. Figure 4).

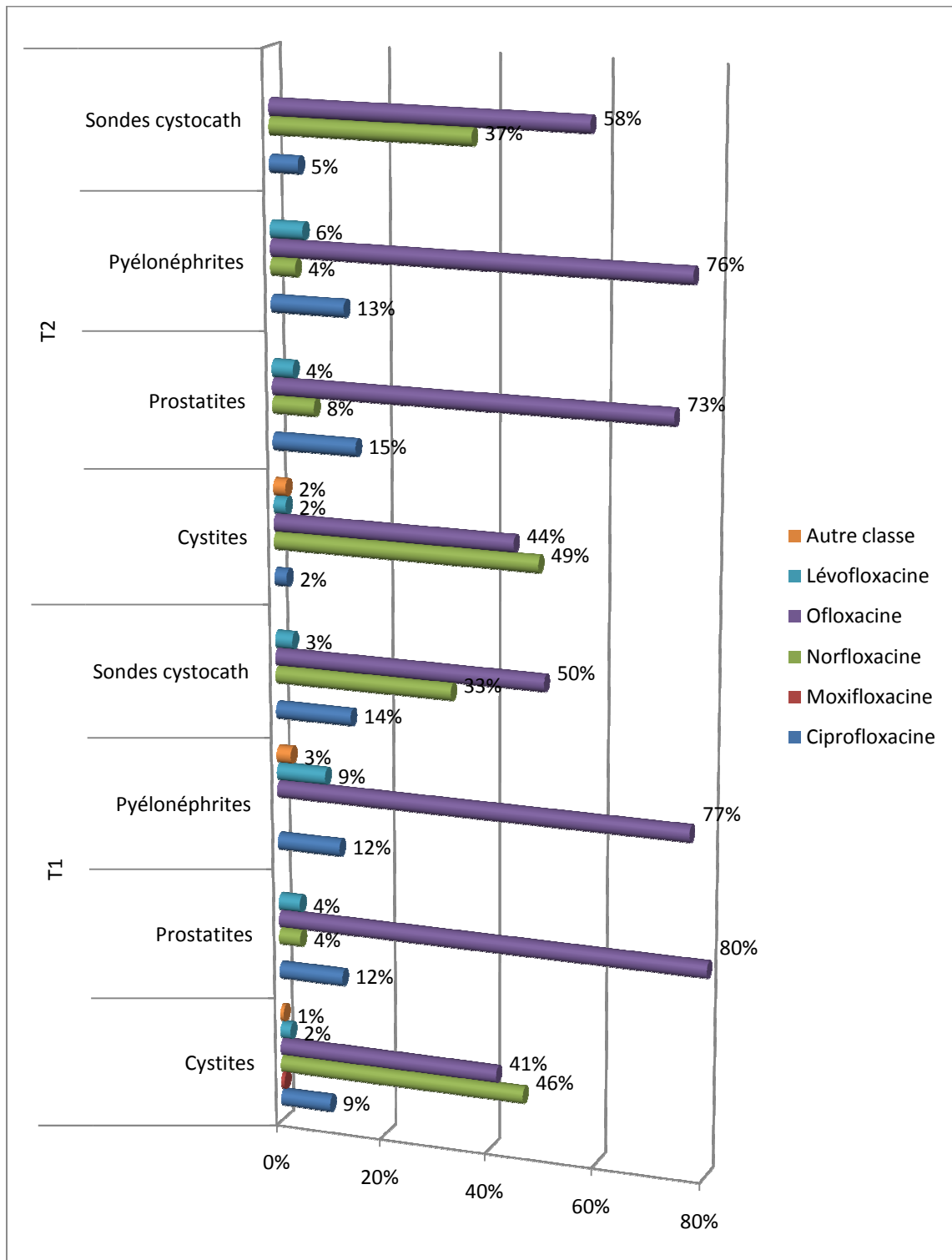


Figure 4 : Place des fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires

2. Analyse de conformité

Le calcul de l'index de conformité s'est fait par addition des points attribués pour chaque item (arbitrairement lorsque l'item était conforme au référentiel, il recevait la valeur 0).

a. Indication des fluoroquinolones

Ici, il s'agissait de savoir, s'il y avait lieu ou pas de prescrire des FQ dans le traitement des Infections Urinaires, comme cela a été recommandé dans l'Antibioguide.

Lors de T1, sur 417 prescriptions, 308 (74%) avaient une indication de FQ conforme, 10 (2%) discutables et 99 (24%) non-conformes.

A la fin de T2, sur 289 prescriptions, on a relevé 247 (85%) indications de FQ conformes, 9 (3%) discutables et 34 (12%) non-conformes.

Une nette amélioration de l'indication des FQ, entre T1 et T2, est à noter : le pourcentage de non-conformité a baissé de 24% en T1 à 12% en T2 (cf. Figure 5).

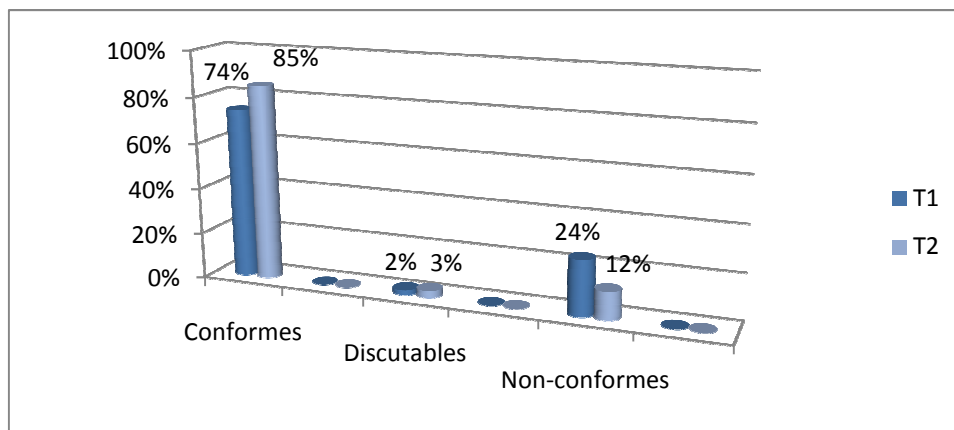


Figure 5 : Conformité de l'indication des fluoroquinolones

Dans les indications de fluoroquinolones non-conformes, il s'agissait de patients qui ont eu des prescriptions de FQ alors qu'il s'agissait de bactériuries sur sonde asymptomatiques, d'autres avaient reçu des FQ dans les six mois précédents. Des FQ ont été également prescrites en première intention, ou enfin des FQ prescrites pour des infections sur sonde sans antibiogramme à l'appui.

b. Choix des molécules

Lorsque l'indication des fluoroquinolones était conforme, soit 308 prescriptions sur 417 (74%) en T1, et 247 sur 289 (85%) en T2, on s'est intéressé au choix de la molécule par rapport à la pathologie. Les 99 fiches non-conformes ont été éliminées, ce qui nous laisse 318 fiches à analyser.

Au cours de T1, sur 318 prescriptions, 264 (83%) présentaient un choix conforme de la molécule et 54 (17%) étaient non-conformes.

Au cours de T2, sur 256 (86%) prescriptions, 221 étaient conformes et 35 (14%) étaient non-conformes.

On note alors, une très légère progression entre T1 et T2, dans la conformité de l'indication des molécules (cf. Figure 6).

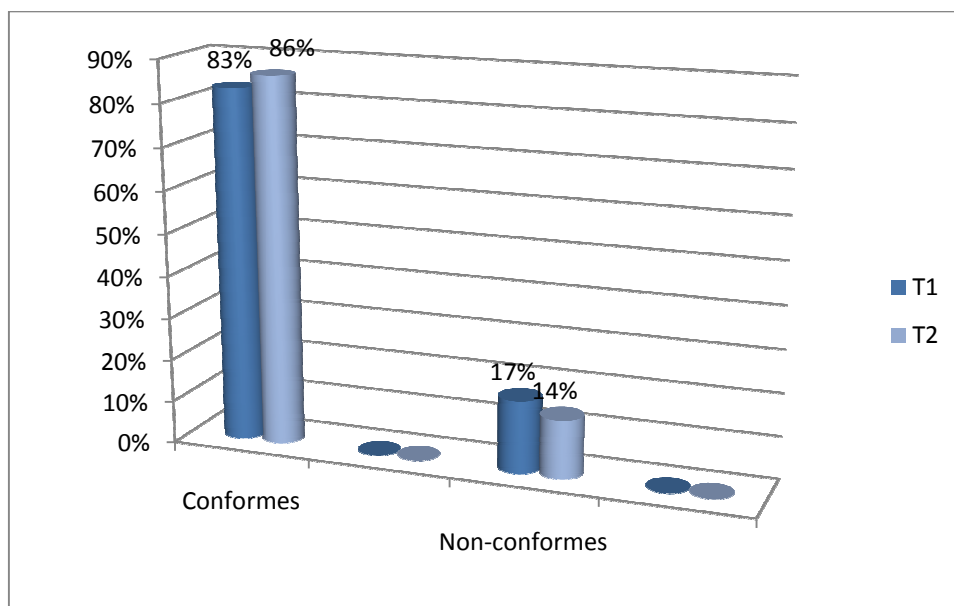


Figure 6 : Conformité du choix des molécules utilisées

La part de non-conformité était due à une mauvaise synchronisation entre l'arrêt ou la poursuite du traitement dès réception de l'antibiogramme.

La prescription de Lévofloxacine et de Moxifloxacine pour traiter une pyélonéphrite aiguë n'était pas conforme puisque ces molécules sont réservées au domaine pulmonaire dans les recommandations de l'Antibioguide.

c. Posologie

Après l'indication d'une FQ et un choix de molécule conformes, on s'intéresse à la conformité de la posologie.

Lors de T1, sur 318 prescriptions 299, (94%) avaient une posologie de FQ conforme au référentiel, 3 (1%) discutables et 16 (5%) non-conformes.

Lors de T2, sur 256 prescriptions 246, (96%) avaient une posologie conforme, 3 (1%) discutables et 7 (3%) non-conformes (Figure 7).

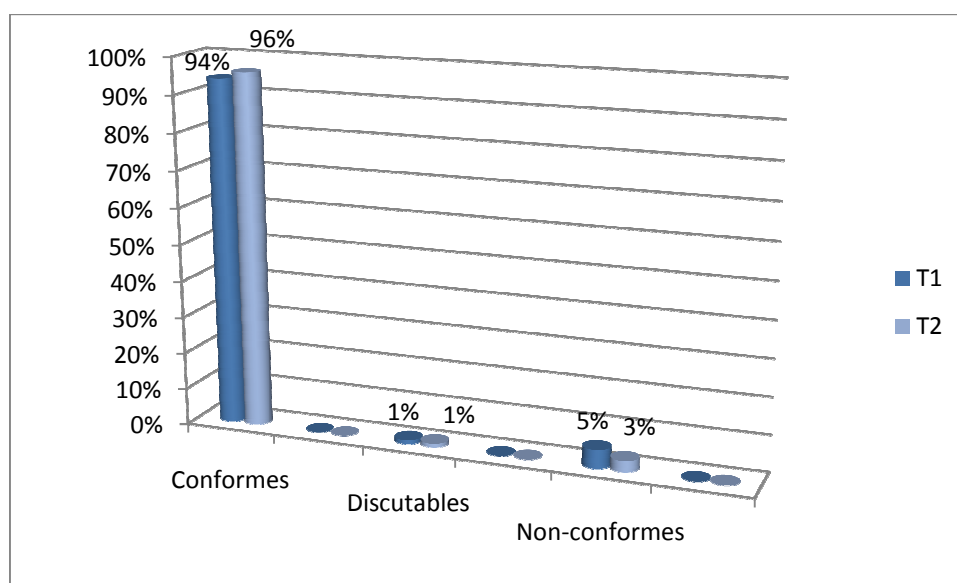


Figure 7 : Conformité de la posologie des fluoroquinolones

D. Durée de traitement

Au cours de T1, sur 318 prescriptions, pour 205 (64%) la durée de traitement était conforme, pour 22 (7%) elle était discutable et pour 91(29%) non-conforme.

Au cours de T2, sur 256 prescriptions, pour 199 (78%) la durée de traitement était conforme, pour 12 (18%) elle était discutable et pour 45 (18%) non-conforme (cf. Figure 8).

Dans les durées non-conformes, il existe deux cas : durée trop courte alors qu'il fallait plutôt prolonger le traitement, ou alors le contraire, une durée trop longue alors que rien ne le justifiait, un traitement de courte durée aurait suffi (cf. Figure 8).

Les durées de traitement non-conformes étaient de deux types : des prolongements de traitement sans que cela ne soit vraiment nécessaire, ceci pouvait majorer le risque

d'apparition d'effets indésirables, ou au contraire un traitement suspendu alors qu'il devait être poursuivi, ce qui pouvait favoriser l'émergence de microorganismes résistants aux FQ.

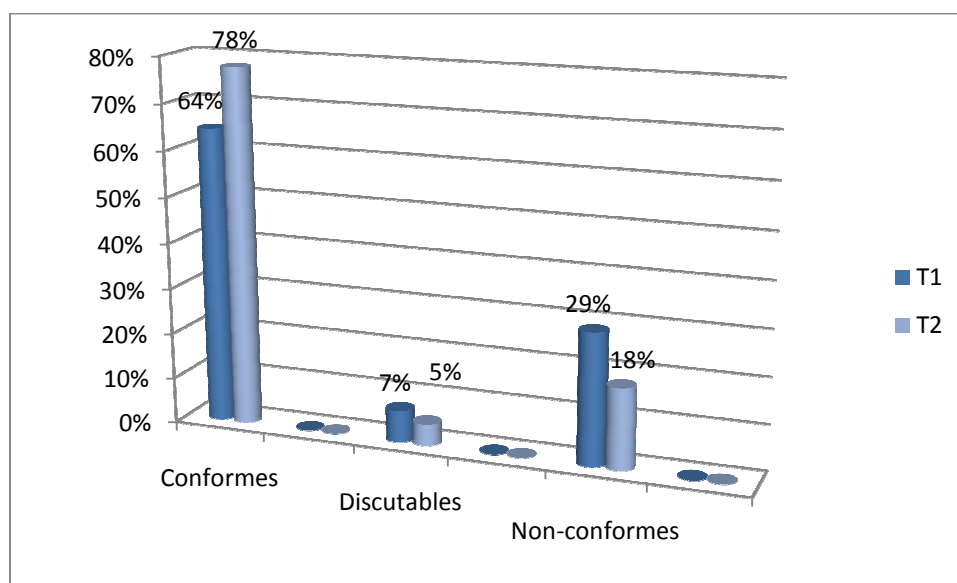


Figure 8 : Conformité de la durée de traitement

e. Voie d'administration

Lorsque la molécule et la durée du traitement ont été jugées conformes, la voie d'administration, intraveineuse ou orale, a été évaluée :

Lors de T1, sur 318 prescriptions, 300 (94%) comportaient une voie d'administration conforme (voie orale), 6 (2%) étaient discutables et 12 (4%) non-conformes.

Lors de T2, sur 256 prescriptions, 239 (93%) étaient conformes, 3 (1%) discutables et 14 (5%) non-conformes.

Rappelons que, les fluoroquinolones sont une famille d'antibiotique pour laquelle les biodisponibilités, par voie orale et par voie IV, sont à peu près équivalentes (cf. Figure 9).

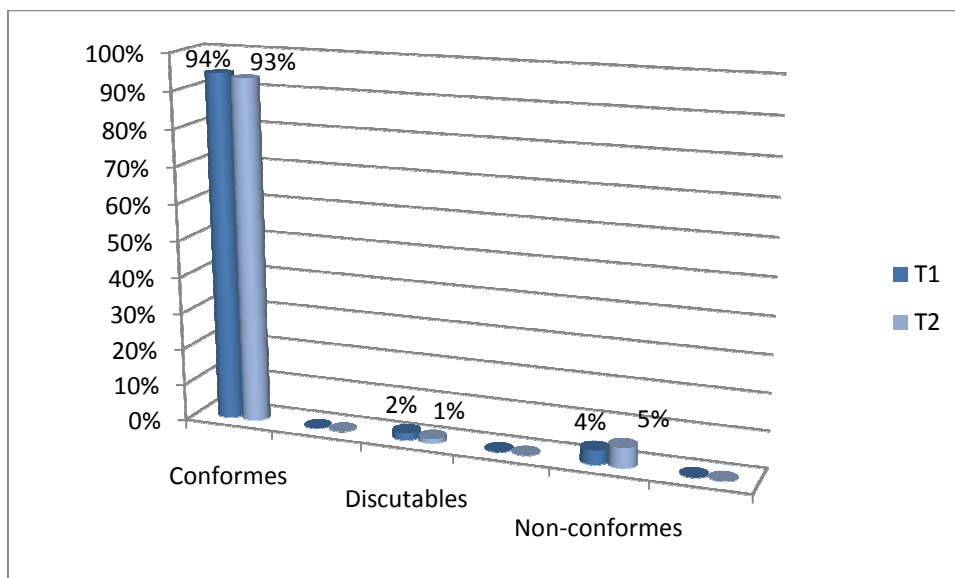


Figure 9 : Conformité de la voie d'administration des fluoroquinolones

f. Association des FQ à un autre antibiotique

A T1, sur 124 associations, 88 (71%) étaient conformes et 36 (29%) étaient non-conformes.

A T2, sur 131 associations, 111 (85%) étaient conformes et 20 (15%) non-conformes (cf. Figure 10).

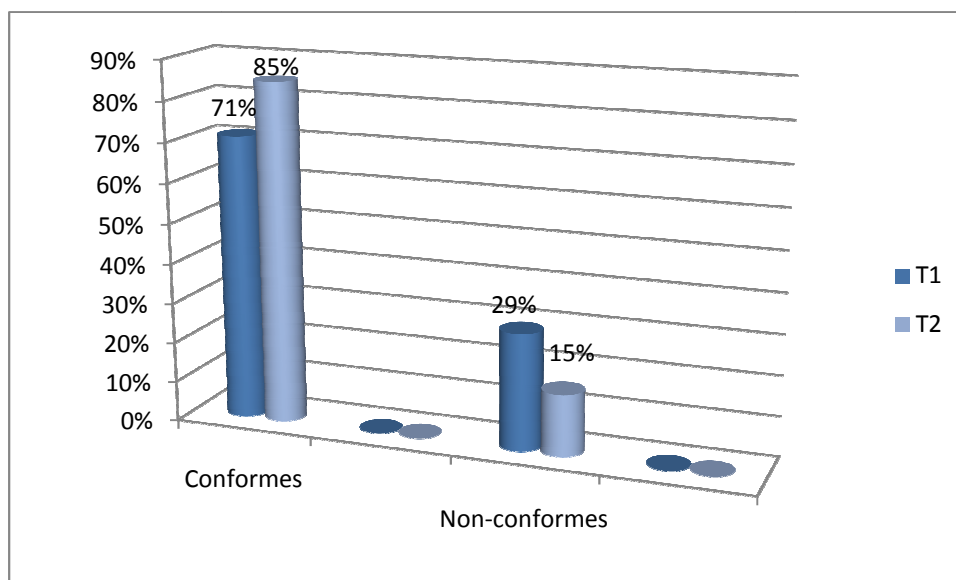


Figure 10 : Conformité de l'association des FQ à un autre antibiotique

Ces associations non-conformes étaient dues à une intention de traiter une pathologie associée à l'infection urinaire (pneumopathie, sepsis,...).

g. Index de conformité

Le degré de conformité des prescriptions au référentiel thérapeutique, l'Antibioguide, qui constitue le critère de jugement principal de cette étude, a été apprécié par un index global d'adéquation thérapeutique.

Le calcul de cet index s'est fait par addition des points attribués pour chaque item (arbitrairement lorsque l'item était conforme au référentiel, il recevait la valeur 0).

Les résultats obtenus lors de T1 et de T2 concernant l'index de conformité sont représentés sur la figure 11.

36 % des prescriptions étaient totalement conformes à T1. Ce pourcentage est passé à 54 % à T2, soit plus de la moitié des prescriptions, ce qui est en faveur de l'utilité des mesures correctives apportées après le premier tour (cf. Figure 11).

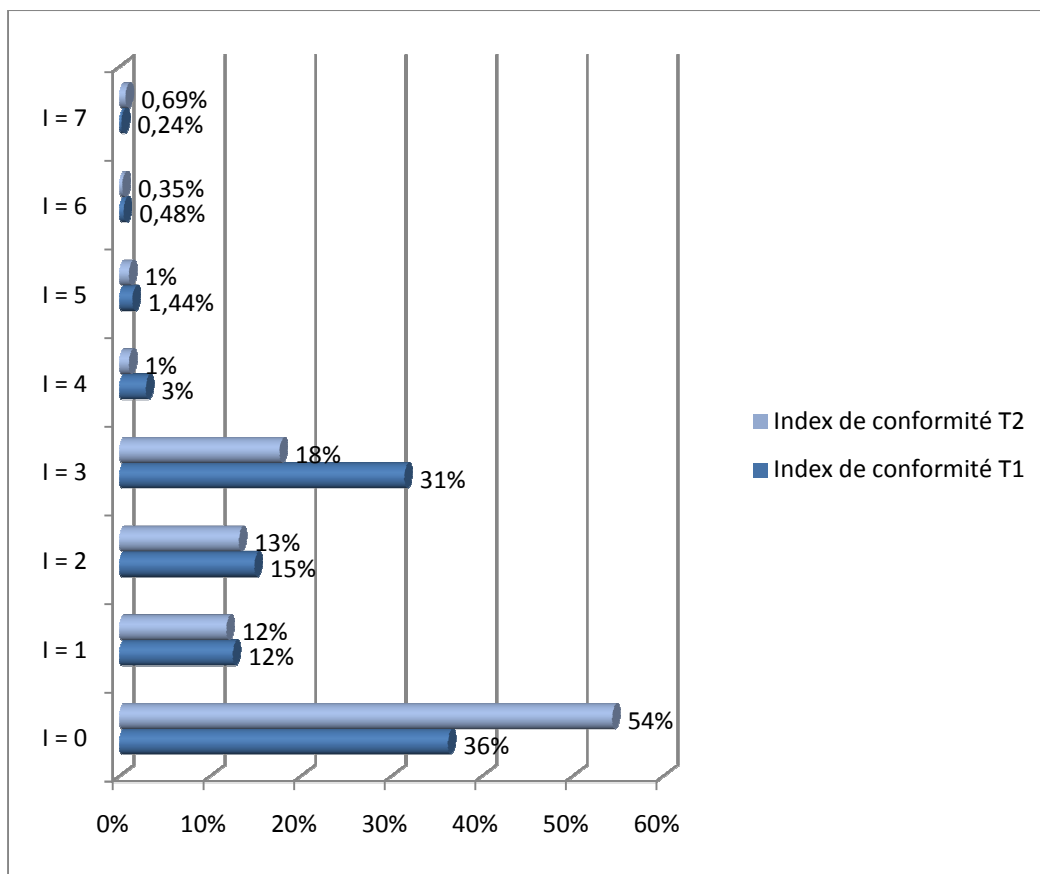


Figure 11 : Index global de conformité

La revue de pertinence des prescriptions des FQ a été réalisée afin de décrire, d'une part, les situations ayant conduit à la prescription des FQ dans les établissements de santé

lorrains, et d'autre part, pour mesurer l'écart entre ces prescriptions et le référentiel Antibio-guide.

L'étude a démarré en octobre 2007. L'essentiel du premier tour s'est déroulé en 2008, année pendant laquelle, les recommandations de l'afssaps concernant le bon usage des antibiotiques dans le traitement des infections urinaires, ont vu le jour. Les mesures correctrices et le deuxième tour ont été réalisés en 2009.

Les résultats globaux de cette Revue de Pertinence ont déjà été publiés. L'intérêt de notre travail est de faire le point sur l'évolution des prescriptions des fluoroquinolones et de leur place dans le traitement des Infections Urinaires uniquement, avant et après la mise en place de mesures correctrices.

Notre étude est rétrospective, elle a été réalisée dans différents services de différents établissements de santé lorrains, soient 417 patients à T1 et 289 à T2.

Les situations pour lesquelles une FQ n'était pas indiquée ont baissé de moitié (de 24% à T1 à 12 % à T2), et la conformité a elle, augmenté de 74 % à T1 à 85 % à T2.

Les résultats concernant le choix de la molécule, la posologie et la voie d'administration étaient très satisfaisants dès T1 et se sont maintenus au même niveau à T2.

En revanche, une nette amélioration a été observée pour la durée de traitement entre T1 et T2.

L'Index d'Adéquation Thérapeutique (IAT) était de 36 % (I = 0) à T1. Il est passé à 54% à T2 ce qui représente une progression satisfaisante de 18 %.

Plusieurs audits de prescriptions des antibiotiques en général, ou des FQ en particulier, concernant un seul service ou un seul hôpital ont été publiés (13 ; 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19). Seules deux études (13 ; 17), parmi celles s'intéressant uniquement aux FQ, ont réalisé un second tour après intervention.

L'étude « *Lacombe et al.* » réalisée en 2004 (16), est une étude prospective. Cette étude s'est intéressée à l'optimisation de l'utilisation des FQ dans le traitement des infections urinaires avant et après des mesures correctrices dans un seul établissement de santé parisien (CHU Saint Antoine). L'étude comportait 127 patients (presque autant d'hommes que de

femmes) admis dans le département des maladies infectieuses et tropicales du CHU (un seul service). L'âge moyen était de 64 ans. La fréquence des pathologies traitées, dans l'ordre, était : PNA, cystites, PNC, prostatites aiguës puis prostatites chroniques. L'étude a permis une amélioration des prescriptions conformes (de 40 % à 70 %), une baisse des prescriptions non-conformes (61 % à 31 %). Les indications non-conformes sont passées de 19 % à 4 %. Le passage de la voie IV à per os a été amélioré de 3 % (12 % vs 15 %). Dans cette étude, les prescriptions non justifiées de FQ ont diminué de 23 % à 11 % soit une amélioration de 12 %. Quelques cas d'associations non conformes (5%) et contre-indications (1,4 %) ont été supprimés après l'intervention.

L'augmentation de la conformité des prescriptions de 30 % (40 à 70 %) est très satisfaisante, cependant il ne faut pas oublier qu'elle a été notée dans un seul service, d'un seul CHU, comparativement à notre progression dans une trentaine d'établissements lorrains. Les deux résultats confirment l'efficacité de telles études quant à l'amélioration du bon usage des antibiotiques.

La seconde étude, française, « *Politis et al.* » réalisée à l'hôpital Saint Louis à Paris (13), est une analyse comparative de deux enquêtes un jour donné en 2005 et en 2007. Les deux enquêtes visaient la pertinence des prescriptions des FQ avant et après diffusion de recommandations et interventions du référent anti-infectieux. Notons que 98 % des prescripteurs dans l'étude étaient des internes en médecine. La conformité globale aux recommandations était de 40 % en 2005, et de 47 % en 2007, soit une amélioration de 7%. L'étude a noté également une diminution des prescriptions des FQ en traitement probabiliste (74 % en 2005 vs 50 % en 2007), une diminution de l'utilisation systématique de la voie IV (45 % en 2005 vs 27% en 2007), ainsi qu'une diminution globale des prescriptions des FQ de 30 % en deux ans.

Les limites de notre étude sont le caractère rétrospectif et surtout le mode de recueil des données : les référents volontaires au sein de chaque service n'étant pas forcément les prescripteurs, ils ne disposaient que des informations contenues dans le dossier du patient. Il pouvait y avoir une interprétation du diagnostic de leur part lorsque l'indication dans le remplissage de certaines fiches de recueil pouvait entraîner une interprétation de la situation infectieuse par le binôme lors de l'analyse.

Les mesures correctrices ont été bien suivies, elles ont permis de bien améliorer les conformités des prescriptions des FQ par rapport aux recommandations mises en vigueur. Il

serait donc d'une grande utilité de poursuivre cette politique de l'optimisation du bon usage des antibiotiques.

Cette étude a permis également d'identifier les insuffisances du référentiel Antibioguide où certaines situations ne sont pas traitées, par exemple la pyélonéphrite compliquée qui n'était pas mentionnée dans la version 2008. Sa mise à jour (version 2010) a été éditée à l'issue du deuxième tour de la Revue de Pertinence. La PNA compliquée est traitée par Ceftriaxone (C3G) en 1^{ère} intention, associée à un aminoside en cas de forme grave, l'Ofloxacin restant une alternative aux céphalosporines.

Il serait intéressant, à l'issue de cette étude consacrée aux FQ dans les pathologies urinaires, d'étudier la pertinence des prescriptions des FQ dans le traitement des pathologies pulmonaires. Certaines molécules de FQ étant antipneumococciques, notamment la Lévofoxacin et la Moxifloxacin.

Un troisième tour de la Revue de pertinence des prescriptions des FQ, une exploitation des Index d'Adéquation thérapeutiques à T3 uniquement dans les pathologies urinaires ou les pathologies pulmonaires, une comparaison avec T1 et T2, seraient également intéressants et pourraient renseigner sur le degré d'amélioration du bon usage des fluoroquinolones.

Conclusion

La revue de pertinence des prescriptions des FQ a été réalisée afin de décrire, d'une part, les situations ayant conduit à la prescription des FQ dans les établissements de santé lorrains, et d'autre part, pour mesurer l'écart entre ces prescriptions et le référentiel Antibio-guide.

Conscients des enjeux liés aux prescriptions des fluoroquinolones, de nombreux établissements lorrains ont participé à cette revue de pertinence qui s'inscrit dans un processus global de maîtrise de l'utilisation des antibiotiques. L'Index d'Adéquation Thérapeutique (IAT), dans notre étude consacrée au domaine urinaire, était de 36 % (I = 0) à T1. Il est passé à 54 % à T2 ce qui représente une amélioration significative de la prescription des FQ dans le traitement des Infections Urinaires et de l'adhésion aux recommandations du référentiel Antibio-guide entre les deux tours, démontrant l'intérêt de faire un état des lieux avant de proposer des mesures correctrices et d'évaluer leur impact.

Les limites de notre étude sont le caractère rétrospectif et surtout le mode de recueil des données : les référents volontaires au sein de chaque service n'étant pas forcément les prescripteurs, ils ne disposaient que des informations contenues dans le dossier du patient.

Cette étude a permis d'identifier les insuffisances du référentiel Antibio-guide où certaines situations ne sont pas traitées, par exemple la pyélonéphrite compliquée qui n'était pas mentionnée dans la version 2008.

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) suggère que l'amélioration observée suite à ce type d'intervention a un effet limité dans le temps ce qui implique la nécessité de consolider les bénéfices obtenus grâce au maintien de la politique antibiotique, le but étant de préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient (20).

Bibliographie

- 1- ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). 2001-2010. La consommation d'antibiotiques en Europe [En ligne]. Anvers. [Consulté en Décembre 2010].
http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/fr_fr/antibiotic/antibiotic-consumption
- 2- Circulaire DHOS/E2-DGS/SD51 n°2002-272 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 ; 2002. [En ligne]. [Consulté le 23 Mars 2010].
<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
- 3- Soes L, Molbak K, Strobaek S, Truberg KJ, Torpdahl M, Persson S, et al. The emergence of Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Denmark – a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins. Euro Surveill. 2009; 14 (15).
- 4- Connaître son corps: le système urinaire. 2009. Edoctor.ch. [En ligne]. [Consulté en Septembre 2010].
http://www.edoctor.ch/front_fr/advice/read/cid/70
- 5- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé). 2008. Recommandations de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. [En ligne]. [Consulté en Mars 2010].
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique>.
- 6- Anglaret X, Mortier E. 2001. Maladies Infectieuses : Infections urinaires. 2001-2002 éd. Paris : ESTEM. 49-55p.
- 7- CMIT. Fluoroquinolones. In E. pilly : Vivactis plus Ed ; 2006 : pp 86-89. ISBN : 2-9522954-1-7.

- 8- CMIT. Fluoroquinolones. In E. pilly : Vivactis plus Ed ; 2010 : pp 57-59. ISBN : 2-9522954-1-7.
- 9- ANTIBIOLOR, le réseau lorrain d'Antibiologie [En ligne]. [Consulté en Décembre 2010]
<http://www.antibiolor.org/site/reseau>
- 10- CAPITAIN Arnaud
Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'Antibiolor sur la prescription d'antibiotiques au centre hospitalier de neufchateau. Th : Pharm : Nancy, Université Henri Poincaré, 2010, 149p :85-94.
- 11- RUGHOO, L. 2010. Revue de Pertinence en deux tours sur la prescription des fluoroquinolones au CHU de Nancy. Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et de Collectivités. Université Henri Poincaré de Nancy I. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 17p.
- 12- Doco-Lecompte T, Demoré B, et al. Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. *Med Mal Infect* 2010, 40 : 106-111
- 13- Politis B, Pagnon V, Lescot C, Faure P, Touratier S, Lafaurie M. Prescription des fluoroquinolones à l'Hôpital Saint Louis : enquête avant et après diffusion des recommandations et interventions du référent anti-infectieux. *Pathol Biol (Paris)*. 2009 ; doi : 10.1016/j.patbio.2008.11.004
- 14- Remy E, Favreau R, Mariette N, Tharasse C, Caron F, Dieu B, et al. Evaluation des pratiques de prescription des fluoroquinolones à l'hôpital. *Rev Med Interne* (2008), doi :10.1016/j.revmed.2008.02.018
- 15- Méan M, Pavese P, Vittoz JP, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, et al. Prospective assesement of fluoroquinolone use in a teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25 : 757-63

- 16- Leroy J, et al. Audit régional de l'usage des fluoroquinolones à l'hôpital et en ville : y a-t-il une surconsommation de ces antibiotiques ? *Pathol Biol (Paris)* (2009), doi : 10.1016/j.pathbio.2009.09.002
- 17- Lacombe et al. Optimizing fluoroquinolones utilization in a public hospital : a prospective study of educational intervention. *Eur J Clin Microbiol.* 2005 ; 24 : 6-11.
- 18- Goulet H et al. Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Med Mal Infect*(2009), doi : 10.1016/j.medmal.2008.09.022
- 19- Gosselin B, Hoskovec C. Réalisation d'un audit sur les prescriptions de fluoroquinolones au centre hospitalier de Mont-de-Marsan Hospital. *Antibiotiques*(2008), doi : 10.1016/j.antib.2008.06.001
- 20- Conférence de consensus SPLIF 2002 : Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de santé. *Med Mal Infect.* 2002 ; 32 (320-8).
- 21- Desmots E, Demoré B, Burty C, Rondelot G, Rabaud C, May T. Revue de pertinence des fluoroquinolones au CHU de Nancy : résultats du premier tour. *Pathol Biol (Paris)*. 2010, 28 (3) : 239-240

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15/07/2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par ELLATIFI OUSSAMA

Sujet : PLACE DES FLUOROQUINOLONES DANS LE
TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES DANS LES
ETABLISSEMENTS DE SANTE LORRAINSJury :Président : RAPHAEL DUVAL, MCU FACULTE DE
PHARMACIE DE NANCYDirecteur : BEATRICE DEMORE, PHARMACIEN MCU-
PH, FACULTE DE PHARMACIE DE NANCY, CHU
NANCYJuges : EMMANUELLE BOSCHETTI, PHARMACIEN PH,
CHU DE NANCYLORRAINE LETRANCHANT, INFECTIOLOGUE,
PH, CHU DE NANCY

Vu,

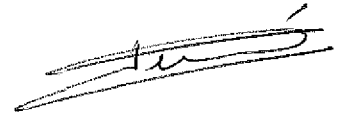
Nancy, le 26 mai 2011

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. DUVAL

M. DEMORE



Vu et approuvé,

Nancy, le 16 juin 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 21.06.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Pour le Président
et par Délégation.La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,
C. CAPDEVILLE-ATKINSON
Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3655.

N° d'identification :

TITRE

**Place des fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires
dans les établissements de santé lorrains**

Thèse soutenue le 15/07/2011

Par Oussama ELLATIFI

RESUME :

Objectif : Le but de ce travail est d'évaluer la place des fluoroquinolones dans le traitement des Infections Urinaires, dans les établissements de santé lorrains, à partir des données recueillies lors d'une revue de pertinence en deux tours sur la prescription des fluoroquinolones (avant et après proposition de mesures correctrices), initiée par le réseau régional d'Antibiologie, Antibiolor.

Méthode : Dans chaque service volontaire, les praticiens ont rempli une fiche de recueil standardisée comportant 6 items de prescriptions des FQ (indication de la prescription d'une FQ, choix de la molécule, posologie, durée de traitement, voie d'administration et association) de façon rétrospective, à partir de 20 dossiers médicaux sur les 3 derniers mois écoulés. Des binômes (pharmacien/infectiologue) ont vérifié la pertinence de la prescription de chaque fiche par rapport au référentiel régional d'antibiothérapie et établi un index d'adéquation thérapeutique (IAT). Un premier tour (T1) a eu lieu en janvier 2008, suivi par la mise en place d'actions correctrices. Un second tour (T2) a été organisé en juin 2009 et les résultats des deux tours concernant les pathologies urinaires ont été comparés. Notre analyse a porté sur les données concernant les Infections Urinaires uniquement.

Résultats : Au cours de T1 et de T2, la FQ la plus prescrite était l'Ofloxacin suivie de la Norfloxacin, de la Ciprofloxacine, de la Lévofloxacine et de la Moxifloxacine successivement. Les indications des FQ non-conformes ont diminué de 13 % (24% à T1 vs 11% à T2). Les indications des molécules se sont légèrement améliorées entre T1 et T2 mais la part des indications non-conformes était déjà relativement basse. La voie d'administration et la posologie étaient correctes à T1 et T2, elles avoisinaient les 95% de conformité à T1 et T2. La durée de traitement s'est améliorée de 17% à T1 à 29% de conformité à T2. Les associations des FQ à d'autres antibiotiques ont été également améliorées entre T1 et T2. L'index de conformité est passé de 36% à 54%.

Conclusion : Conscients des enjeux liés aux prescriptions des fluoroquinolones, de nombreux établissements lorrains ont participé à cette revue de pertinence qui s'inscrit dans un processus global de maîtrise de l'utilisation des antibiotiques. Une amélioration significative de la prescription des FQ dans le traitement des infections urinaires et de l'adhésion aux recommandations du référentiel Antibioguide a été constatée entre les deux tours, démontrant l'intérêt de faire un état des lieux avant de proposer des mesures correctrices et d'évaluer leur impact. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) suggère que l'amélioration observée suite à ce type d'intervention a un effet limité dans le temps ce qui implique la nécessité de consolider les bénéfices obtenus grâce au maintien de la politique antibiotique, le but étant de préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient.

Mots clés : Revue de pertinence, Infections urinaires, Bon usage des antibiotiques, Fluoroquinolones.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Docteur Béatrice DEMORÉ</u>	<u>Laboratoire de Pharmacie Clinique</u>	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 6

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle