

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE: 2018**

**THESE 2018 / TOU3 / 2033**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**GENIEYS YANNICK**

**SUIVI DES RECOMMANDATIONS DE L'ANSM POUR L'UTILISATION  
DE LA NITROFURANTOÏNE DANS LES INFECTIONS URINAIRES -  
VISION LOCALE DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE**

27 Juin 2018

Directeur de thèse : Monsieur BERGÉ Mathieu

**JURY**

Président : Monsieur BERGÉ Mathieu  
1er assesseur : Madame MONTEIL Laurie  
2ème assesseur : Monsieur DA CRUZ Loïc



**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| M. BENOIST H.    | Immunologie          |
| M. BERNADOU J.   | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie          |
| M. CHAVANT L.    | Mycologie            |
| M. MOULIS C.     | Pharmacognosie       |
| M. ROUGE P.      | Biologie Cellulaire  |
| M. SIE P.        | Hématologie          |

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M.          | Immunologie               |
| M. CHATELUT E.         | Pharmacologie             |
| M. FAVRE G.            | Biochimie                 |
| Mme GANDIA P.          | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.           | Physiologie               |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C.          | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.         | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.        | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.         | Parasitologie             |

**Universitaires**

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BARRE A.              | Biologie                 |
| Mme BAZIARD G.            | Chimie pharmaceutique    |
| Mme BENDERBOUS S.         | Mathématiques – Biostat. |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique     |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie              |
| Mme SIXOU S.              | Biochimie                |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie           |
| M. GAIRIN J-E.            | Pharmacologie            |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie Galénique      |
| Mme MULLER-STAUTMONT C.   | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F.             | Chimie analytique        |
| M. SALLES B.              | Toxicologie              |
| M. SEGUI B.               | Biologie Cellulaire      |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.           | Droit Pharmaceutique     |
| M. VERHAEGHE P.           | Chimie Thérapeutique     |

## Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires |                      | Universitaires              |                           |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. CESTAC P.             | Pharmacie Clinique   | Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme DE MAS MANSAT V. (*) | Hématologie          | Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| Mme JULLARD-CONDAT B.    | Droit Pharmaceutique | M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   | Mme BON C.                  | Biophysique               |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C.   | Pharmacie Clinique   | M. BOUJILA J. (*)           | Chimie analytique         |
| Mme SERONIE-VIVIEN S.    | Biochimie            | Mme BOUTET E. (*)           | Toxicologie - Sémiologie  |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        | M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CABOU C.                | Physiologie               |
|                          |                      | Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CHAPUY-REGAUD S.        | Bactériologie - Virologie |
|                          |                      | Mme COLACIOS-VIATGE C.      | Immunologie               |
|                          |                      | Mme COSTE A. (*)            | Parasitologie             |
|                          |                      | M. DELCOURT N.              | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme DERAEEVE C.             | Chimie Thérapeutique      |
|                          |                      | Mme ECHINARD-DOUIN V.       | Physiologie               |
|                          |                      | Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme JOUANJUS E.             | Pharmacologie             |
|                          |                      | Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
|                          |                      | Mme LE LAMER A-C.           | Pharmacognosie            |
|                          |                      | M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme MIREY G. (*)            | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme MONFERRAN S.            | Biochimie                 |
|                          |                      | M. OLICHON A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique         |
|                          |                      | M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
|                          |                      | M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
|                          |                      | Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
|                          |                      | Mme TOURRETTE-DIALO A.      | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme VANSTEELANDT M.         | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme WHITE-KONING M. (*)     | Mathématiques             |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires |                      |
|-------------------------------------|----------------------|
| Mme COOL C.                         | Physiologie          |
| M. MOUMENI A.                       | Biochimie            |
| M. METSU D.                         | Pharmacologie        |
| Mme PALUDETTO M.N.                  | Chimie thérapeutique |
| M. PAGES A.                         | Pharmacie Clinique   |
| M. PERES M.                         | Immunologie          |
| Mme SALABERT A.S                    | Biophysique          |

---

## REMERCIEMENTS

---

### **AUX MEMBRES DU JURY :**

#### **À Monsieur Mathieu BERGE,**

Maître de Conférence et Professeur à la Faculté de Pharmacie de Toulouse,  
Je vous remercie très sincèrement d'avoir encadré ma thèse et d'avoir accepté d'en être le président du jury. Réalisée dans des conditions inhabituelles, la rédaction de cette thèse et son aboutissement vous doivent beaucoup. Merci pour vos conseils, vos corrections, votre disponibilité et votre sympathie.  
Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

#### **À Madame Laurie MONTEIL,**

Docteur en pharmacie,  
Je te remercie très sincèrement de participer au jury de cette thèse ainsi que pour tes conseils avisés, ton "coaching" et ta patience.  
Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

#### **À Monsieur Loïc DA CRUZ,**

Docteur en pharmacie,  
Je te remercie très sincèrement d'avoir gentiment accepté de faire partie de ce jury et d'avoir pris le temps de lire et d'évaluer mon travail.  
Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.



**À mes parents,**

Merci pour l'enfance heureuse et l'éducation que vous m'avez données, merci de m'avoir laissé choisir ma voie et de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions. Cette thèse aussi modeste soit-elle, est le fruit de ma grande reconnaissance.

**À mon frère, ma famille et mes proches,**

Merci pour tous les moments joyeux que nous partageons ensemble et qui constituent les piliers d'une vie heureuse.

**À mes beaux-parents,**

Merci pour votre gentillesse, votre soutien précieux, vos encouragements et pour tous les bons moments passés ensemble.

**À mes collègues de la Pharmacie de la Poste,**

Merci pour vos encouragements, votre patience et pour la bonne ambiance générale qui règne dans la pharmacie.

**À tous celles et ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation et à ma vie professionnelle,**

Cette thèse vous est dédiée, et même si nos chemins se sont éloignés, elle contient un peu de chacun d'entre vous.

**À mes proches partis trop tôt, notamment mes grands-parents et mon ami Rémi,**

Vous accompagnez souvent mes pensées, et tous les bons souvenirs que je garde de vous sont autant d'étoiles filantes brillantes dans mon esprit. Cette thèse vous est dédiée.

Et enfin,

**À Ingrid,**

Merci pour ton amour, ta générosité et ton soutien indéfectible grâce auxquels cette thèse a pu arriver à son terme. Sans toi, ma vie ne serait pas aussi belle et aussi douce, j'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés tous les jours.

**À Tiphaine,**

Ma fille, ton sourire et ta joie de vivre me remplissent de bonheur, tu es mon rayon de soleil perpétuel.

*« Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas les faire.  
C'est parce que nous n'osons pas les faire qu'elles sont difficiles. »*  
**- Sénèque**

*« Si vous possédez une bibliothèque et un jardin, vous avez tout ce qu'il vous faut. »*  
**- Cicéron**

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;  
Elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries. »*  
**- Marcel Proust**

---

## TABLE DES MATIERES

---

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| REMERCIEMENTS .....                                                | 4         |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS .....                                       | 11        |
| LISTES DES FIGURES .....                                           | 13        |
| LISTES DES TABLEAUX .....                                          | 15        |
| LISTE DES ANNEXES .....                                            | 16        |
| INTRODUCTION .....                                                 | 17        |
| <br><b>1<sup>ÈRE</sup> PARTIE : LES INFECTIONS URINAIRES</b> ..... | <b>19</b> |
| 1. Anatomie du système urinaire .....                              | 19        |
| 1.1. Généralités .....                                             | 19        |
| 1.2. Le rein .....                                                 | 20        |
| 1.3. Les uretères .....                                            | 21        |
| 1.4. La vessie .....                                               | 21        |
| 1.5. L'urètre .....                                                | 22        |
| 1.6. La miction .....                                              | 22        |
| 1.7. L'urine .....                                                 | 23        |
| 2. Etat des connaissances sur les infections urinaires .....       | 23        |
| 2.1. Terminologie .....                                            | 24        |
| 2.1.1. Colonisation urinaire .....                                 | 24        |
| 2.1.2. Les différents types d'infections urinaires .....           | 24        |
| 2.1.2.1. Les infections urinaires simples .....                    | 25        |
| 2.1.2.2. Les infections urinaires à risque de complication .....   | 25        |
| 2.1.2.3. Les infections urinaires graves .....                     | 26        |
| 2.2. Epidémiologie et physiopathologie .....                       | 26        |
| 2.2.1. Epidémiologie .....                                         | 26        |
| 2.2.2. Physiopathologie .....                                      | 28        |
| 2.2.2.1. Mode de contamination .....                               | 28        |
| 2.2.2.2. Germes en cause .....                                     | 29        |
| 2.2.2.3. Pouvoir pathogène des bactéries .....                     | 30        |
| 2.2.2.4. Mécanismes de défense de l'hôte .....                     | 32        |
| 2.2.2.5. Facteurs favorisant les infections urinaires .....        | 33        |
| 2.3. Outils diagnostiques des infections urinaires .....           | 34        |

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.1. Modalités de prélèvement de l'urine -----                                                   | 35        |
| 2.3.2. Bandelette urinaire -----                                                                   | 35        |
| 2.3.2.1. Recherche des leucocytes -----                                                            | 35        |
| 2.3.2.2. Recherche des nitrites -----                                                              | 36        |
| 2.3.2.3 Intérêts et inconvénients du test -----                                                    | 37        |
| 2.3.3. Examen cytbactériologique des urines (ECBU)-----                                            | 38        |
| 2.3.3.1 Examen direct -----                                                                        | 38        |
| 2.3.3.2. Mise en culture -----                                                                     | 39        |
| 2.3.3.3. Interprétation de l'ECBU -----                                                            | 40        |
| 2.3.3.4. AntibioGramme-----                                                                        | 41        |
| 2.3.4. L'imagerie dans le diagnostic des infections urinaires-----                                 | 42        |
| 3. Prise en charge d'une infection urinaire de type cystite -----                                  | 43        |
| 3.1. La cystite aiguë simple-----                                                                  | 43        |
| 3.1.1. Clinique-----                                                                               | 43        |
| 3.1.2. Diagnostic-----                                                                             | 44        |
| 3.1.3. Traitement -----                                                                            | 44        |
| 3.1.4. Evolution et complications-----                                                             | 44        |
| 3.2. La cystite aiguë à risque de complication-----                                                | 45        |
| 3.2.1. Diagnostic-----                                                                             | 45        |
| 3.2.2. Traitement -----                                                                            | 46        |
| 3.2.3. Evolution et complications-----                                                             | 48        |
| 3.3. La cystite récidivante -----                                                                  | 48        |
| 3.3.1. Diagnostic-----                                                                             | 48        |
| 3.3.2. Traitements-----                                                                            | 49        |
| 3.3.2.1. Traitements curatifs -----                                                                | 49        |
| 3.3.2.2. Traitements préventifs -----                                                              | 49        |
| <b>2<sup>ÈME</sup> PARTIE : LA NITROFURANTOÏNE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES ---</b> | <b>52</b> |
| 1. Antibiothérapie des infections urinaires -----                                                  | 52        |
| 1.1. Principales classes antibiotiques utilisées dans les infections urinaires -----               | 52        |
| 1.2. Problème de la résistance aux antibiotiques-----                                              | 54        |
| 1.2.1. Définition de l'antibiorésistance -----                                                     | 54        |
| 1.2.2. Données statistiques-----                                                                   | 54        |
| 1.2.3. Mécanismes d'acquisition des résistances aux antibiotiques-----                             | 55        |
| 1.2.4. Causes de l'augmentation de l'antibiorésistance-----                                        | 58        |

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.2.5. Actions programmées pour limiter ce phénomène -----                                                       | 61 |
| 1.2.6. Impact de l'antibiorésistance sur les infections urinaires-----                                           | 63 |
| 2. La nitrofurantoïne, une molécule à part -----                                                                 | 65 |
| 2.1. Structure et mécanisme d'action -----                                                                       | 65 |
| 2.2. Pharmacocinétique -----                                                                                     | 67 |
| 2.2.1. Absorption -----                                                                                          | 67 |
| 2.2.2. Distribution-----                                                                                         | 67 |
| 2.2.3. Biotransformation -----                                                                                   | 67 |
| 2.2.4. Elimination-----                                                                                          | 68 |
| 2.2.5. Interactions -----                                                                                        | 68 |
| 2.3. Spectre d'action-----                                                                                       | 69 |
| 2.3.1. Généralités -----                                                                                         | 69 |
| 2.3.2. Taux de sensibilité à travers différentes études -----                                                    | 69 |
| 2.3.3. Mécanismes de résistance-----                                                                             | 74 |
| 2.4. Indications et posologies -----                                                                             | 76 |
| 2.5. Contre-indications et précautions d'emploi -----                                                            | 76 |
| 2.6. Effets indésirables-----                                                                                    | 78 |
| 2.6.1. Généralités -----                                                                                         | 78 |
| 2.6.2. Effets indésirables neurologiques -----                                                                   | 79 |
| 2.6.3. Effets indésirables hépatiques -----                                                                      | 79 |
| 2.6.4. Effets indésirables pulmonaires-----                                                                      | 80 |
| 2.6.5. Etude française de pharmacovigilance -----                                                                | 81 |
| 2.7. Intérêts et inconvénients de la Nitrofurantoïne -----                                                       | 82 |
| 2.8. Spécialité commercialisée en France -----                                                                   | 83 |
| 2.9. Historique des recommandations de l'AFFSAPS et de l'ANSM depuis<br>2006 concernant la nitrofurantoïne ----- | 84 |

### **3<sup>ÈME</sup> PARTIE : RÉALISATION D'UNE ENQUÊTE SUR LA CONFORMITÉ DES PRESCRIPTIONS DE FURADANTINE® DÉLIVRÉES DANS UNE OFFICINE -----**

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 1. But de l'enquête -----                                            | 87 |
| 2. Matériel et méthode -----                                         | 87 |
| 3. Déroulement de l'enquête -----                                    | 88 |
| 4. Le questionnaire-----                                             | 88 |
| 4.1. La date de la prescription -----                                | 88 |
| 4.2. L'âge du patient-----                                           | 88 |
| 4.3. Le sexe-----                                                    | 88 |
| 4.4. La régularité de la fréquentation du patient à l'officine ----- | 89 |

|                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5. Les pathologies associées -----                                             | 89         |
| 4.6. La qualité du prescripteur -----                                            | 89         |
| 4.7. La durée du traitement -----                                                | 89         |
| 4.8. La posologie -----                                                          | 89         |
| 4.9. La répétition des traitements par FURADANTINE® chez un même patient -----   | 90         |
| 4.10. Les autres traitements antibiotiques antérieurs chez un même patient ----- | 90         |
| 4.11. Validation de la conformité de la prescription -----                       | 90         |
| 5. Résultats de l'enquête -----                                                  | 90         |
| 5.1. La date de la prescription -----                                            | 91         |
| 5.2. L'âge du patient -----                                                      | 92         |
| 5.3. Le sexe -----                                                               | 92         |
| 5.4. La régularité de la fréquentation du patient à l'officine -----             | 93         |
| 5.5. Les pathologies associées -----                                             | 94         |
| 5.6. La qualité du prescripteur -----                                            | 95         |
| 5.7. La durée du traitement -----                                                | 96         |
| 5.8. La posologie -----                                                          | 97         |
| 5.9. La répétition des traitements par FURADANTINE® chez un même patient -----   | 98         |
| 5.10. Les autres traitements antibiotiques antérieurs chez un même patient ----- | 99         |
| 5.11. Validation de la conformité des prescriptions -----                        | 100        |
| 6. Comparaison avec les résultats de l'enquête nationale -----                   | 102        |
| 7. Discussion -----                                                              | 104        |
| 7.1. Résultats et limites de l'enquête locale -----                              | 104        |
| 7.2. Rôle des prescripteurs -----                                                | 105        |
| 7.3. Rôle du pharmacien d'officine -----                                         | 106        |
| 7.4. Rôle des autorités de santé -----                                           | 107        |
| 7.5. Rôle des patients -----                                                     | 107        |
| <b>CONCLUSION -----</b>                                                          | <b>109</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE -----</b>                                                       | <b>111</b> |
| <b>ANNEXES -----</b>                                                             | <b>123</b> |

---

## LISTES DES ABRÉVIATIONS

---

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament (et des produits de santé)  
**ARESC** : Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis  
**ARN** : Acide Ribonucléique  
**ATB** : Antibiotique  
**BLSE** : Bêtalactamases à spectre élargi  
**BMR** : Bactérie multirésistante  
**BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive  
***C. urealyticum*** : *Corynebacterium urealyticum*  
**CI** : Contre-indication  
**CMI** : Concentration minimale inhibitrice  
**CNVP** : Centre national de pharmacovigilance  
**CRVP** : Centre régional de pharmacovigilance  
**DDJ pour 1 000 h/jour** : Dose définie journalière pour 1000 habitants  
***E. coli*** : *Escherichia coli*  
**EBLSE** : Entérobactérie productrice de bêtalactamases à spectre élargi  
**ECBU** : Examen cyto bactériologique des urines  
**ECDC** : European Centre for Disease Prevention and Control  
**EGB** : Echantillon généraliste de bénéficiaires  
**EUCAST** : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
**FQ** : Fluoroquinolone  
**G6PD** : Glucose-6-phosphate déshydrogénase  
**HAS** : Haute autorité de santé  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**INR** : International normalized ratio  
**IU** : Infection urinaire  
**IUC** : Infections urinaires communautaires  
**LPS** : Lipopolysaccharide  
**NTF** : Nitrofurantoïne  
**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**PNA** : Pyélonéphrite aiguë

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**S. saprophyticus** : *Staphylococcus saprophyticus*

**SPILF** : Société de pathologie infectieuse de langue française

**spp.** : species plural (désigne toutes les espèces d'un genre)

**TMP-SMX** : Triméthoprim-Sulfaméthoxazole

**UFC** : Unité formant colonie

**UPEC** : Uropathogenic *Escherichia coli* (*Escherichia coli* uropathogène)

**VO** : Voie orale

**VPN** : Valeur prédictive négative

**VPP** : Valeur prédictive positive



---

## LISTE DES FIGURES

---

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Représentation de l'appareil urinaire -----                                                                                            | 19 |
| Figure 2 : Organisation et fonctionnement des reins -----                                                                                         | 21 |
| Figure 3 : Nouvelle terminologie des infections urinaires -----                                                                                   | 26 |
| Figure 4 : Prévalence des infections des voies urinaires en soins primaires -----                                                                 | 27 |
| Figure 5 : Principaux organismes isolés dans les infections urinaires -----                                                                       | 29 |
| Figure 6 : Facteurs de virulence de <i>Escherichia coli</i> uropathogène -----                                                                    | 32 |
| Figure 7 : Bandelette urinaire positive (A) et négative (B) -----                                                                                 | 36 |
| Figure 8 : Les différentes étapes de l'ECBU -----                                                                                                 | 38 |
| Figure 9 : Schématisation et interprétation d'un antibiogramme -----                                                                              | 42 |
| Figure 10 : Arbre décisionnel pour une cystite aiguë en l'absence de facteurs de risque de complication -----                                     | 45 |
| Figure 11 : Arbre décisionnel pour une cystite aiguë en présence de facteurs de risque de complication -----                                      | 47 |
| Figure 12 : Arbre décisionnel pour une cystite récidivante sans facteurs de risque de complication -----                                          | 51 |
| Figure 13 : Evolution de l'impact des résistances bactériennes sur la mortalité mondiale -----                                                    | 55 |
| Figure 14 : Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négatif -----                                            | 57 |
| Figure 15 : Sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques -----                                                                           | 58 |
| Figure 16 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en médecine de ville mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour entre 2000 et 2016 ----- | 59 |
| Figure 17 : Evolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France -----                                                                    | 60 |
| Figure 18 : Propagation des bactéries résistantes -----                                                                                           | 61 |
| Figure 19 : Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires -----                                                                               | 62 |
| Figure 20 : Motifs en pourcentage de prescription des antibiotiques en médecine de ville 2016 -----                                               | 63 |
| Figure 21 : Proportion (%) de <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistantes aux carbapénèmes en 2006 -----                                             | 64 |
| Figure 22 : Proportion (%) de <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistantes aux carbapénèmes en 2016 -----                                             | 65 |

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 23 : Structure de la nitrofurantoïne -----                                                                                   | 65  |
| Figure 24 : Synthèse de la nitrofurantoïne à partir du noyau furane-----                                                            | 66  |
| Figure 25 : Evolution des résistances aux ATB entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis--                                                   | 73  |
| Figure 26 : Mécanisme d'action pour la nitrofurantoïne et gènes impliqués dans les<br>résistances -----                             | 75  |
| Figure 27 : Nombre de délivrances pour un même patient au cours des 18 mois<br>d'enquête -----                                      | 91  |
| Figure 28 : Répartition de l'âge et du sexe des patients recensés -----                                                             | 92  |
| Figure 29 : Répartition du sexe des patients recensés-----                                                                          | 93  |
| Figure 30 : Répartition de la régularité de fréquentation des patients recensés-----<br>-----                                       | 93  |
| Figure 31 : Répartition des pathologies associées chez les patients recensés-----                                                   | 94  |
| Figure 32 : Répartition des prescripteurs de FURADANTINE®-----                                                                      | 95  |
| Figure 33 : Répartition des durées de prescription sur les ordonnances de<br>FURADANTINE®-----                                      | 96  |
| Figure 34 : Répartition des posologies sur les ordonnances de FURADANTINE®-----<br>-----                                            | 97  |
| Figure 35 : Répartition des fréquences de prises de FURADANTINE® chez un même<br>patient au cours des 6 mois précédents-----        | 98  |
| Figure 36 : Répartition des classes d'antibiotiques prises par les patients dans les 6<br>mois avant la prise de FURADANTINE® ----- | 99  |
| Figure 37 : Répartition des prescriptions selon le nombre de critères incorrects----                                                | 100 |
| Figure 38 : Répartition des prescriptions selon leurs critères incorrects-----                                                      | 101 |
| Figure 39 : Répartition de la conformité des prescriptions en fonction de la qualité des<br>prescripteurs -----                     | 102 |

---

## LISTE DES TABLEAUX

---

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Principales causes de faux positifs et faux négatifs sur la bandelette urinaire -----                                                                                                           | 37 |
| Tableau 2 : Seuils de bactériurie significative en fonction de l'espèce et du sexe du patient-----                                                                                                          | 40 |
| Tableau 3 : Interprétation d'un ECBU chez un patient non sondé avec deux espèces de germes isolées maximum -----                                                                                            | 41 |
| Tableau 4 : Principales classes et molécules antibiotiques utilisées dans les IU -----                                                                                                                      | 53 |
| Tableau 5 : La consommation d'antibiotiques en ville dans un panel représentatif de pays européens -----                                                                                                    | 59 |
| Tableau 6 : Concentrations critiques recommandées par l'EUCAST-----                                                                                                                                         | 69 |
| Tableau 7 : Sensibilité à divers agents antimicrobiens de 2315 <i>Escherichia coli</i> isolés dans différents pays -----                                                                                    | 70 |
| Tableau 8 : Evolution de la prévalence des BLSE dans les IUC à <i>E. coli</i> -----                                                                                                                         | 70 |
| Tableau 9 : Sensibilité globale aux antibiotiques : <i>E. coli</i> et IUC -----                                                                                                                             | 72 |
| Tableau 10 : <i>Escherichia coli</i> isolé des urines : fréquence (%) de la résistance aux antibiotiques et de la production de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE+) selon la région, France, 2013 ----- | 72 |
| Tableau 11 : Résultats de l'étude TRANSVILLE 2012 -----                                                                                                                                                     | 73 |
| Tableau 12 : Taux de notification de atteintes hépatiques et pulmonaires entre 2005 et 2010-----                                                                                                            | 81 |

---

## *LISTE DES ANNEXES*

---

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Annexe 1 : Rappel de l'ANSM sur le respect des indications et le bon usage de la Nitrofurantoïne-----                                                                                  | 123 |
| Annexe 2 : Résultats de l'enquête locale (1ère partie) -----                                                                                                                           | 124 |
| Annexe 3 : Résultats de l'enquête locale (2ème partie)-----                                                                                                                            | 125 |
| Annexe 4 : Résultats de l'enquête locale (3ème partie)-----                                                                                                                            | 126 |
| Annexe 5 : Comparaison sur l'utilisation de la nitrofurantoïne entre l'enquête nationale entre Mars 2012 et Février 2015 et notre enquête locale entre Août 2015 et Février 2017 ----- | 127 |

---

## INTRODUCTION

---

Parmi les infections bactériennes, les infections urinaires représentent un motif très fréquent de consultations en médecine de ville notamment en ce qui concerne les cystites chez les femmes. La résolution de ces infections fait intervenir la prescription et la consommation d'antibiotiques, qui au fil des années ont vu leur efficacité diminuer du fait de l'apparition de résistances bactériennes de plus en plus nombreuses et variées.

Ainsi, petit à petit, l'arsenal thérapeutique pour traiter les infections urinaires s'amenuise et il devient impératif d'épargner le plus possible certaines classes antibiotiques pourtant très efficaces et très utilisées dans un passé récent. Ces résistances croissantes deviennent donc un problème de santé majeur pour nos sociétés et cela doit amener les prescripteurs à choisir des antibiotiques plus ciblés et moins inducteurs de phénomènes de résistance.

La nitrofurantoïne fait partie de ces antibiotiques, et malgré sa découverte et son utilisation relativement anciennes, elle demeure toujours aussi efficace dans le traitement des cystites, même sur les bactéries résistantes à d'autres antibiotiques et présente l'énorme avantage de ne pas vraiment engendrer de nouvelles résistances majeures.

L'utilisation de la nitrofurantoïne est globalement sans danger mais dans certains cas, elle peut toutefois engendrer de rares mais graves effets secondaires comme des atteintes neurologiques, hépatiques ou pulmonaires pouvant être mortelles. Ces situations sont notamment retrouvées chez les personnes âgées avec une fonction rénale altérée et au cours des traitements longs.

C'est pourquoi les autorités de santé françaises mènent depuis quelques années une surveillance étroite sur l'usage de ce médicament et ont été amenées à réviser plusieurs fois ces conditions d'utilisation. En mai 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a publié les résultats d'une enquête nationale menée sur trois ans montrant que les prescriptions de nitrofurantoïne étaient à 60% non conformes à son autorisation de mise sur le marché (AMM) et ce, malgré plusieurs rappels faits aux

professionnels de santé. L'ANSM a donc réitéré ses recommandations en insistant notamment sur la posologie, la durée de prescription de ce médicament ainsi que sur sa contre-indication chez les patients masculins <sup>[1]</sup>.

Dans ce contexte, après avoir présenté une première partie sur les infections urinaires en général et plus précisément sur les cystites, une deuxième partie sur les antibiotiques, les résistances qu'ils subissent et la place de la nitrofurantoïne dans le traitement des cystites, notre travail évaluera l'impact des recommandations de l'ANSM faites en mai 2016 sur les prescriptions de nitrofurantoïne par le biais d'une enquête locale dans une officine de Montauban.

---

# 1<sup>ÈRE</sup> PARTIE : LES INFECTIONS URINAIRES

---

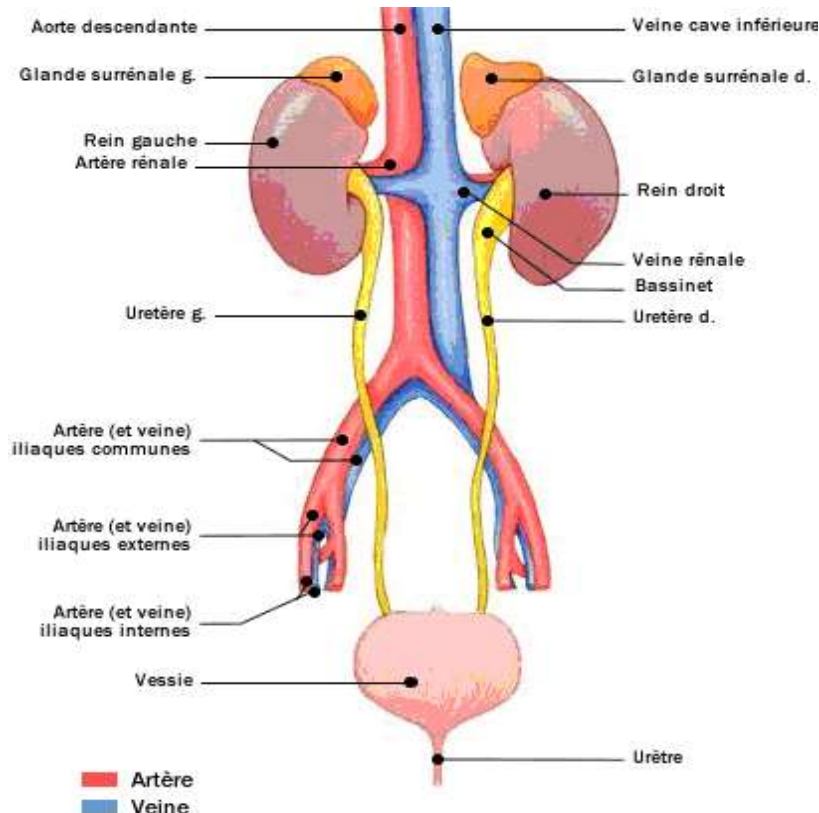
## 1. ANATOMIE DU SYSTEME URINAIRE

[2–6]

### 1.1. GENERALITES

L'appareil urinaire a pour rôle d'épurer le corps humain d'un certain nombre de déchets métaboliques en filtrant le sang et d'assurer le maintien de l'homéostasie au sein de l'organisme.

Il est constitué de deux reins, de deux uretères, de la vessie et de l'urètre (Figure 1). La filtration du sang par le rein aboutit à la formation de l'urine qui est sécrétée dans les uretères puis stockée dans la vessie avant d'être évacuée par l'urètre lors de la miction.



**Figure 1** : Représentation de l'appareil urinaire [7]

## 1.2. LE REIN

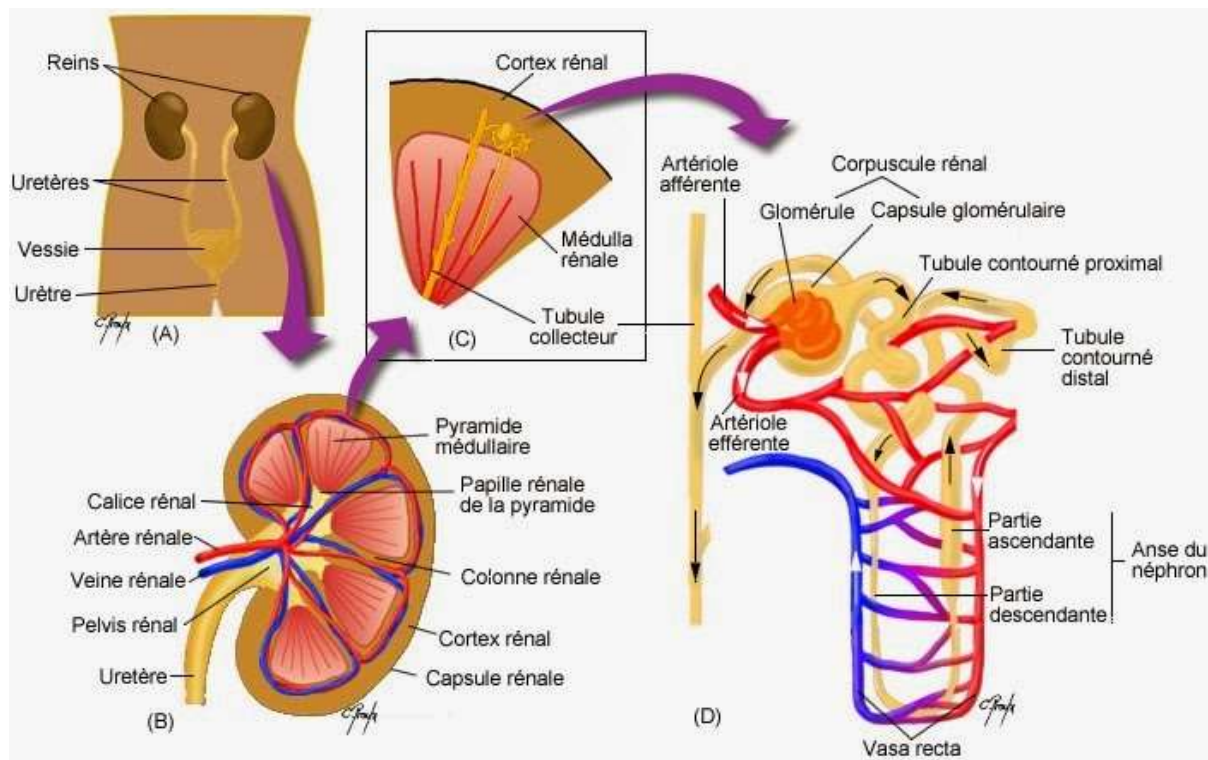
Au nombre de deux, les reins sont des organes en forme de haricots mesurant environ 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur pour un poids de 135 à 150 grammes en moyenne chez l'adulte. Ils se situent dans la région lombaire, dans la partie postérieure de l'abdomen, entre la paroi dorsale et le péritoine pariétal, de part et d'autre de la colonne vertébrale. La face latérale du rein est convexe, tandis que sa face médiale est concave et porte une fente verticale appelée hile rénal : le hile conduit à une cavité appelée sinus rénal où plusieurs structures aboutissent comme les uretères, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les nerfs. Les reins sont recouverts au niveau externe par 3 couches de tissus (la capsule fibreuse, la capsule adipeuse, et le fascia rénal) et chacun est surmonté par une glande surrénale totalement indépendante au point de vue fonctionnel.

Au niveau interne, les reins sont constitués d'une couche externe le cortex et d'une couche interne, la médulla, dans laquelle apparaissent des structures coniques appelées pyramides dont les sommets (les papilles rénales) débouchent au niveau du pelvis rénal (Figure 2). Ces pyramides sont formées de nombreux tubules rénaux qui convergent pour former des tubules collecteurs, qui se vident dans les petits et grands calices.

Chaque rein possède environ un million d'unités fonctionnelles, appelées "néphrons", lui permettant d'assurer son rôle primordial de filtration du sang. Les néphrons sont composés d'un glomérule et d'un tubule intimement liés à un réseau de capillaires au niveau desquels les échanges entre le sang et l'urine se font. Les fonctions des néphrons sont la filtration, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Grâce à ces mécanismes, les néphrons participent à l'homéostasie en remplissant les fonctions d'excrétion des déchets métaboliques (créatinine, urée...), de maintien du volume hydrique, de maintien de l'équilibre hydrominéral et de l'équilibre acido-basique [8].

Les reins possèdent également d'autres fonctions comme la production de rénine qui règle la pression artérielle et la fonction rénale, la production d'érythropoïétine qui stimule la formation des globules rouges ou encore la transformation de la vitamine D dans sa forme active.





**Figure 2** : Organisation et fonctionnement des reins [9]

### 1.3. LES URETERES

Des reins sortent les voies excrétrices : les bassinets (pelvis rénaux) et les uretères. Les uretères sont les deux conduits qui transportent l'urine des bassinets vers la vessie. Les uretères sont des tubes musculaires qui poussent l'urine par des mouvements péristaltiques. Ils mesurent environ 25 à 30 cm de long pour 2 à 5 mm de diamètre et aboutissent dans la vessie. La forme particulière de la jonction entre la vessie et les uretères prévient le reflux de l'urine vers les reins.

### 1.4. LA VESSIE

La vessie est un réservoir musculo-membraneux contractile qui collecte et stocke l'urine entre les mictions. Elle est percée de trois orifices (les deux des uretères et celui de l'urètre) qui délimitent le trigone vésical. Elle occupe une position rétropéritonéale sur le plancher pelvien immédiatement derrière la symphyse pubienne. Elle a une forme tétraédrique lorsqu'elle est vide et ovoïde lorsqu'elle est remplie. Chez l'homme, la prostate entoure la portion supérieure de l'urètre au point de jonction avec la vessie. La structure de la vessie se compose de 3 couches : une muqueuse épaisse (l'urothélium), une couche musculaire (la musculature de la vessie ou muscle détroisor)

et une adventice de tissu conjonctif. Vide, elle mesure 6 cm de longueur et 5 cm de largeur ; pleine, elle double ses dimensions. Sa capacité physiologique est d'environ 300 ml en moyenne alors que sa capacité maximale est de l'ordre de 2 litres dans certains cas pathologiques.

### **1.5. L'URETRE**

L'urètre est le canal excréteur qui relie la vessie à l'extérieur de l'organisme en débouchant au niveau du méat urinaire. L'écoulement de l'urine de la vessie vers l'urètre est contrôlé par 2 muscles sphincters : le sphincter lisse de l'urètre (situé à l'intérieur de l'urètre, c'est un muscle lisse involontaire) et le muscle sphincter de l'urètre (situé à l'extérieur de l'urètre, c'est un muscle squelettique volontaire).

Chez l'homme, l'urètre mesure environ 13 à 20 cm. Il part du col de la vessie, traverse la prostate, le périnée et pénètre dans une gaine érectile, le corps spongieux, qui l'entoure jusqu'à l'extrémité du gland. De par son parcours, l'urètre achemine à la fois l'urine et le sperme.

Chez la femme, l'urètre est beaucoup plus court, environ 3 à 4 cm. Il s'étend du col de la vessie à la vulve et a pour unique fonction le transport de l'urine. La proximité du méat urétral féminin et de l'anus en fait une porte d'entrée majeure pour les infections urinaires.

### **1.6. LA MICTION**

La miction est la vidange vésicale qui permet à l'urine de s'évacuer hors de l'organisme. Lorsque la vessie atteint 200 ml à 400 ml, l'étirement de sa paroi active les mécanorécepteurs qui y sont situés. Ces mécanorécepteurs envoient alors des influx nerveux à la moelle épinière, puis ces influx nerveux gagnent le cerveau, l'informant du besoin d'uriner. Le réflexe de miction est alors déclenché et se manifeste par la contraction de la musculature de la vessie et par le relâchement du sphincter lisse de l'urètre. Cependant comme l'autre sphincter (le muscle sphincter de l'urètre) est volontaire, la personne peut choisir soit de le relâcher et d'uriner, soit de le contracter et de retarder la miction. Si la miction est retardée, les contractions réflexes cesseront au bout d'une minute pour reprendre après accumulation supplémentaire d'urine. Une miction est considérée comme normale, lorsque cet acte, commandé par la volonté, est indolore et permet de vider complètement la vessie.

## **1.7. L'URINE**

La production d'urine est d'environ 1,5 à 1,8 litres/24 heures en fonction du degré d'hydratation de l'organisme. L'urine normale contient 95% d'eau et 5% de solutés : urée, créatinine, acide urique, ions ammonium, électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, bicarbonate, hydrogénophosphate, sulfate...).

Sa composition et sa concentration varient en fonction des besoins pour assurer l'homéostasie de l'organisme. C'est un liquide jaune pâle, limpide, aromatique et légèrement acide. Normalement, le pH (potentiel hydrogène) urinaire varie dans la journée entre 4,5 et 8 selon le métabolisme et le régime alimentaire, un pH de 4,5 étant considéré comme très acide. Chaque pH joue son rôle dans l'élimination des déchets. Un pH basique favorise par exemple l'élimination de l'acide urique et empêche la formation de calculs rénaux. Un pH acide celle des phosphates et du calcium.

Normalement, l'urine ne contient pas (au-delà de certains seuils spécifiques) de protéines, ni de glucose, ni de corps cétoniques, ni d'hémoglobine, ni de pigments biliaires, ni d'hématies ou de leucocytes. Leur présence dans l'urine en quantité supérieure à des seuils définis est le témoin d'une pathologie.

L'urine qui sort de la vessie est normalement stérile mais elle ne l'est plus totalement en sortant de l'organisme du fait de la colonisation de l'urètre distal par la flore périnéale.

## **2. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LES INFECTIONS URINAIRES**

Les infections urinaires (IU) sont caractérisées par la présence anormale d'une quantité importante de germes et de pus dans les urines. L'ensemble des organes composant le système urinaire est susceptible d'être atteint ce qui rend la symptomatologie variable en fonction de la localisation du foyer infectieux. Les IU peuvent être bénignes comme la bactériurie asymptomatique ou présenter des risques de complication et plusieurs degrés de gravité en fonction de l'état de l'hôte, allant jusqu'à la septicémie.

## **2.1. TERMINOLOGIE**

### **2.1.1. COLONISATION URINAIRE**

Egalement appelée “bactériurie asymptomatique”, elle est rencontrée quand la présence de germes dans les urines est supérieure à  $10^5$  UFC/ml sans autre symptôme d’infection associé et quel que soit le niveau de leucocyturie. Deux ECBU doivent être réalisés pour identifier de manière plus formelle la colonisation urinaire, de mauvaises conditions de prélèvement de l’urine et une contamination après recueil de celle-ci pouvant fausser le résultat.

Habituellement une colonisation urinaire guérit spontanément, néanmoins elle sera recherchée et éventuellement à traiter dans deux situations seulement :

- chez la femme enceinte à partir du 4ème mois,
- avant un geste invasif programmé au niveau du tractus urinaire <sup>[10]</sup>.

### **2.1.2. LES DIFFERENTS TYPES D’INFECTIONS URINAIRES**

Les infections urinaires sont caractérisées par la présence de bactéries dans les urines associée à des signes cliniques évocateurs. Une infection urinaire peut toucher une ou plusieurs parties du système urinaire : les reins, les uretères, la vessie, l’urètre ou encore la prostate chez l’homme. Ainsi, on distingue principalement parmi les infections urinaires :

- les cystites qui sont des inflammations aiguës ou chroniques de la vessie,
- les pyélonéphrites qui sont des inflammations du bassinet et du rein,
- les prostatites qui sont des inflammations de la prostate.

On emploie également le terme “d’infections urinaires basses” pour désigner les cystites, les urétrites, les prostatites et le terme “d’infections urinaire hautes” pour désigner les pyélonéphrites, les abcès du rein, et les pyonéphroses.

Depuis 2014, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a modifié la terminologie des IU en différenciant les IU simples et les IU à risque de complication (Figure 3) dans le but d’une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique de celles-ci <sup>[11]</sup>.

La SPILF a par ailleurs introduit d’autres notions telles que le concept d’IU masculines qui regroupent toutes les variantes cliniques des IU chez le sujet masculin ainsi que la notion d’IU graves.

### 2.1.2.1. Les infections urinaires simples

Les infections urinaires simples sont les infections urinaires qui surviennent chez des patients sans facteur de risque de complication. Ces IU peuvent être basses (cystites simples) ou hautes (pyélonéphrites simples).

En résumé, on retrouve ce type d'infection chez la femme de moins de 65 ans sans facteur de risque.

### 2.1.2.2. Les infections urinaires à risque de complication

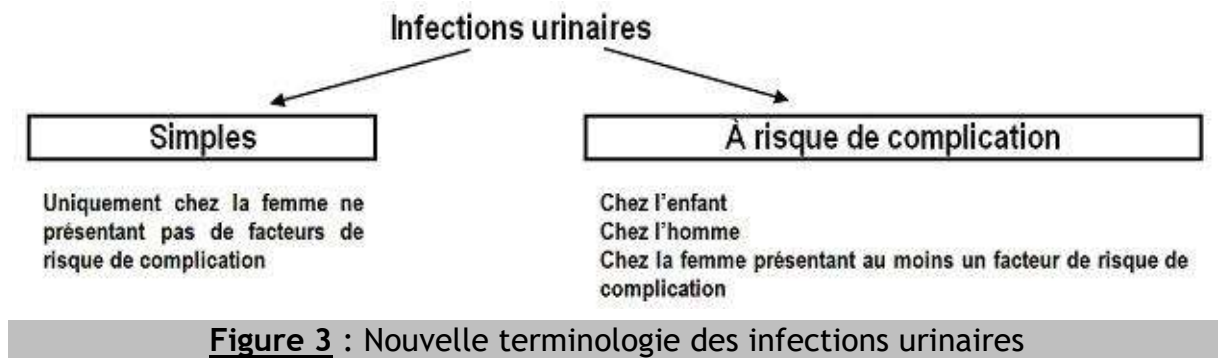
Une infection est dite à risque de complication lorsque le patient présente au moins un des facteurs de risque présentés ci-dessous.

Les facteurs de risque de complication définis par la SPILF 2015 sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...),
- le sujet masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes,
- la grossesse,
- le patient de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité parmi les critères de Fried : amaigrissement récent involontaire, marche lente, faible endurance, asthénie, activité physique réduite,
- le patient de plus de 75 ans,
- l'immunodépression grave,
- l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min),
- chez l'enfant.

On notera que désormais chez le sujet masculin, une IU est toujours considérée comme à risque de complication.

Le diabète, même insulino-dépendant, ne fait plus partie des facteurs de risque de complication dans les nouvelles recommandations : même si le patient diabétique est très souvent touché par les IU, les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne le degré de gravité des IU chez le diabétique<sup>[10]</sup>.



### 2.1.2.3. Les infections urinaires graves

Les signes de gravité d'une IU définis par la SPILF 2014 sont :

- le sepsis grave,
- le choc septique,
- l'indication de drainage chirurgical ou interventionnel.

Cette classification de l'IU a pour but une prise en charge plus adaptée quand les complications de l'IU entraînent une urgence vitale. Un sepsis grave ou un choc septique peuvent accompagner tout type d'IU, qu'elle soit simple ou à risque de complication. Le plus souvent les IU graves surviennent suite à une pyélonéphrite aiguë ou à une IU masculine.

Un sepsis peut également se produire ou s'aggraver lorsqu'un drainage chirurgical ou interventionnel est pratiqué, c'est pourquoi cette indication fait partie des signes de gravité <sup>[11]</sup>.

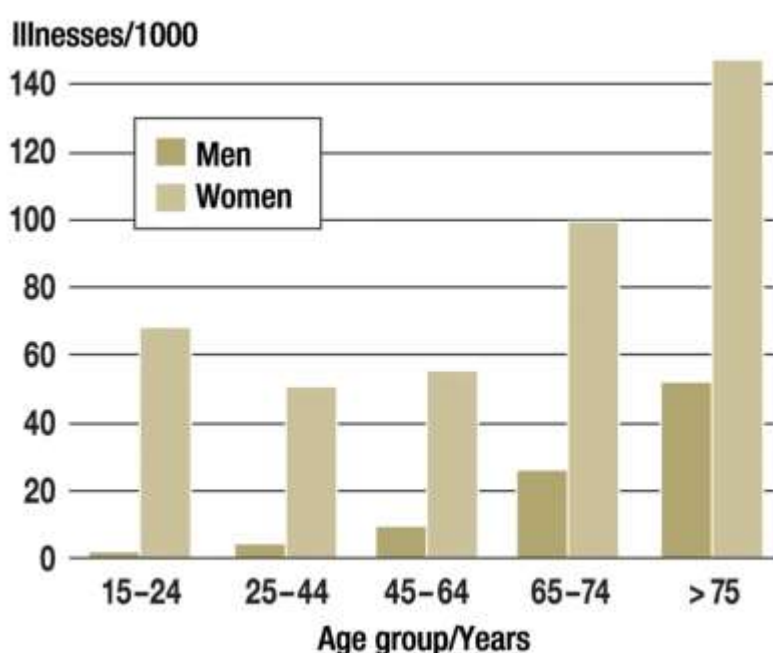
## 2.2. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

### 2.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Les infections urinaires sont un motif fréquent de consultations par les médecins généralistes ou spécialistes et par les services d'urgence. Elles représentent la deuxième cause d'infections communautaires après les infections de l'arbre respiratoire <sup>[12]</sup>. En France, on estime l'incidence annuelle entre 4 et 6 millions dont 3 à 4,5 millions de cystites aiguës, 50 000 pyélonéphrites aiguës et 450 000 à 600 000 prostatites. Les infections urinaires représenteraient environ 1 à 2,1% de l'activité des médecins généralistes français <sup>[13]</sup> et 1 à 3% des consultations en Grande-Bretagne <sup>[14]</sup>. Par ailleurs, les IU associées aux soins représenteraient 31% de la totalité des

infections associées aux soins dans les hôpitaux en France selon une étude européenne entre 2011 et 2012 <sup>[15]</sup>.

De manière générale, les IU concernent davantage les femmes que les hommes dans toutes les tranches d'âge mais avec une diminution de cet écart à partir de 60 ans (Figure 4). Selon les sources, les infections urinaires sont 30 à 50 fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme, avec un écart maximal entre 20 et 30 ans <sup>[16,17]</sup>. Environ la moitié des femmes et 12% des hommes souffriront d'une infection des voies urinaires au cours de leur vie <sup>[18]</sup> et près d'un quart de ces femmes auront une infection récidivante dans les 6-12 mois suivants <sup>[19]</sup>.



**Figure 4** : Prévalence des infections des voies urinaires en soins primaires <sup>[14]</sup>

Chez la femme, la fréquence augmente avec l'âge, avec 2 pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période post-ménopausique <sup>[20]</sup> : les infections urinaires simples peuvent atteindre 0,5 épisode par an chez les femmes âgées de 18 à 24 ans <sup>[21]</sup> et les cystites ont une incidence supérieure à 20% chez les femmes de plus de 65 ans <sup>[22]</sup>. Au total, en France, on compterait 3 et 4,4 millions cystites communautaires féminines par an et les femmes représenteraient 80 à 90% des pyélonéphrites <sup>[13]</sup>.

Chez l'homme, les données sont beaucoup moins précises du fait des formes plus disparates que prennent les IU chez le sujet masculin. D'ailleurs selon l'AFSSAPS, les IU simples n'existent pas chez l'homme et toute cystite ou pyélonéphrite survenant chez un homme doit être considérée et traitée comme une prostatite aiguë <sup>[20]</sup>. Chez le sujet masculin, l'incidence est faible chez les adultes de moins de 50 ans

(environ 5 à 8 pour 10 000 par an) et elle augmente à partir de 50 ans avec une prévalence estimée entre 20 et 50%, le plus souvent en lien avec une pathologie prostatique et avec les éventuels gestes invasifs qui en découlent [20,23,24]. Par ailleurs, selon certaines estimations, les hommes représenteraient 10 à 20% des cas de pyélonéphrites en France [13].

### 2.2.2. PHYSIOPATHOLOGIE

La survenue d'une infection urinaire chez un individu résulte d'un déséquilibre entre les mécanismes de défense de celui-ci et l'augmentation anormale du pouvoir pathogène des germes en cause. Certaines caractéristiques liées à l'hôte combinées à la pathogénicité de l'agent infectieux favoriseront ainsi les conditions d'apparition d'une IU.

#### 2.2.2.1. Mode de contamination

Dans la très grande majorité des cas (97% des cas), on retrouve des infections d'origine exogène ou aussi dites "ascendantes" [25]. L'IU se développe à partir de la remontée vers l'urètre de germes pathogènes provenant de la flore intestinale, cutanée ou vaginale. Après colonisation de l'urètre, ceux-ci progressent vers la vessie puis éventuellement vers les reins. Les femmes sont plus sensibles à ce mode contamination car la taille de leur urètre est plus court que celui de l'homme.

L'autre mode de contamination est beaucoup plus rare, environ 3%. Il s'agit de la voie hématogène appelée également "voie descendante" ou encore "endogène". Les bactéries (essentiellement staphylocoques blancs et dorés, salmonelles, *Pseudomonas*, *Candida albicans*) [25] proviennent d'un foyer infectieux distant (par exemple pulmonaire, cutanée ou dentaire), passent dans le sang et pénètrent dans les reins puis la vessie.

Il existe enfin un troisième mode de contamination qui est la voie iatrogène ou nosocomiale faisant suite à des manœuvres instrumentales (endoscopiques, sondage) ou chirurgicales portant sur les voies urinaires.



### 2.2.2.2. Germes en cause

Les germes les plus fréquemment retrouvés dans les IU sont de loin les entérobactéries avec comme espèce largement dominante *Escherichia coli* (environ 66 à 75% des cas). Celle-ci est de loin l'espèce la plus impliquée dans les IU, qu'elles soient simples ou compliquées et ce, quel que soit l'âge ou le sexe du patient (Figure 5). Ensuite viennent *Proteus mirabilis* et *Klebsiella spp*, plus rarement impliqués (environ 4 à 6% chacun). On peut noter la présence de *Staphylococcus saprophyticus*, presque exclusivement isolé dans des cystites chez la jeune femme entre 15 et 20 ans, où il peut représenter plus de 10% des cas selon les études [26].

| Principaux microorganismes isolés dans les infections urinaires |                       |                  |                 |                  |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Espèces                                                         | IU communautaires     |                  | IU nosocomiales |                  |
|                                                                 | Femmes de 15 à 65 ans | Tous patients    |                 |                  |
|                                                                 | %                     | Données cumulées | Sans sonde (%)  | Avec sonde** (%) |
| <b><i>Escherichia coli</i></b>                                  | <b>75-80</b>          | <b>66-75</b>     | <b>40</b>       | <b>25</b>        |
| <i>Proteus spp</i>                                              | 4-5                   | 4-6              | 7               | 7                |
| <i>Klebsiella spp</i>                                           | 2-3                   | 4-5              | 10              | 10               |
| <i>Enterobacter spp</i>                                         | 1                     | 1-2              | 2,5             | 5                |
| <i>Citrobacter spp</i>                                          | 1-2                   | 1-2              | 2,5             | 3                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                   | 0,5                   | 0,5-3            | 4               | 10               |
| <i>Acinetobacter spp</i>                                        | 0,1                   | 0,2              | < 1             | 1                |
| <i>Enterococcus spp</i>                                         | 2-4                   | 3-8              | 16              | 13               |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                 | 2-4                   | 2-3              | 2,5             | -                |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                    | 0,5                   | 0,5-1            | 3               | 4                |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> *                           | 1-4*                  | 2                | < 1             | < 1              |
| Autres <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative               | 1                     | 2                | 3               | 2                |
| <i>Candida spp</i>                                              | 0,5                   | 2                | 7               | 16               |

\* *Staphylococcus saprophyticus* peut dépasser 10% des isolats chez les femmes de 15 à 20 ans

\*\* Sondage urinaire de courte durée (< 30 jours) dans plus de 90% des cas.

**Figure 5** : Principaux organismes isolés dans les infections urinaires [26]

Généralement lors d'IU récidivantes, les germes en cause sont légèrement différents, avec une diminution de la présence *E. coli* et l'apparition d'espèces bactériennes habituellement peu virulentes sur un appareil urinaire normal [27].

Dans les infections nosocomiales, d'autres bactéries sont plus fréquemment impliquées avec notamment *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Pseudomonas spp* ainsi que les staphylocoques non *saprophyticus* [28].

Devant la multitude d'espèces bactériennes impliquées dans les IU, un groupe de microbiologistes européens "European clinical microbiologists and clinical chemists" recommande de classer les microorganismes en 4 groupes selon leur pouvoir uropathogène [29] :

- Groupe 1 : bactéries considérées pathogènes même en cas de bactériurie faible ( $\geq 10^3$  UFC/ml) : *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Salmonella* (rare) et mycobactéries (rare),
- Groupe 2 : bactéries souvent impliquées (notamment dans des infections nosocomiales) : Entérobactéries autres que *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium urealyticum*, *Pseudomonas aeruginosa*,
- Groupe 3 : bactéries dont l'implication est peu probable et exige une bactériurie élevée ( $\geq 10^5$  UFC/ml) : Staphylocoques à coagulase négative autres que *S. saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Aerococcus urinae*, *Oligella urethralis*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*,
- Groupe 4 : espèces appartenant aux flores urétrales et génitales, à considérer en général comme des contaminants : (Streptocoques  $\alpha$ -hémolytiques, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus spp.*, bacilles corynéformes sauf *C. urealyticum*).

#### 2.2.2.3. Pouvoir pathogène des bactéries

Le pouvoir pathogène d'une bactérie résulte de la combinaison de plusieurs propriétés propres à chaque souche, lui permettant de pouvoir se multiplier rapidement, de pouvoir adhérer et se disséminer le long du tractus urinaire ou encore de pouvoir produire des toxines favorisant l'infection (Figure 6).

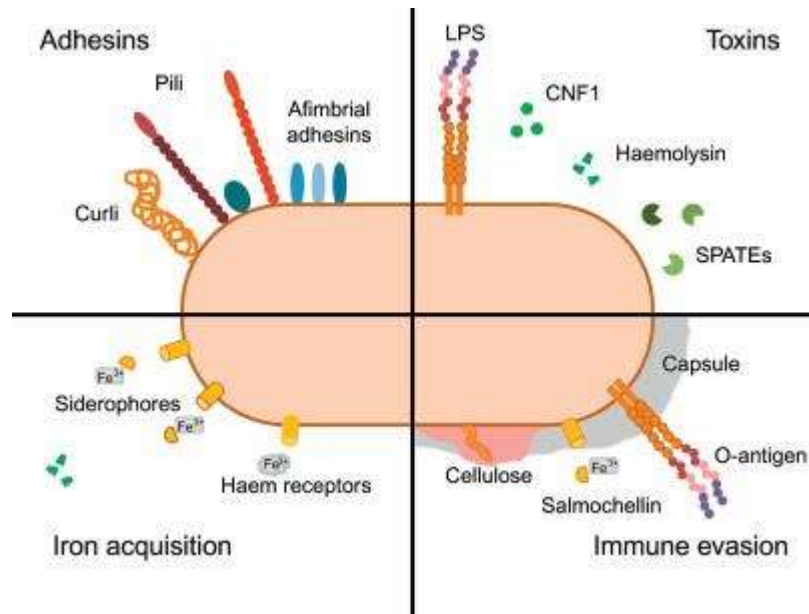
Parmi toutes ces facultés nocives, l'adhérence bactérienne est une composante clé dans le processus infectieux. Certaines bactéries comme *E. coli* ont acquis des gènes permettant de produire des adhésines de surface qui se lient spécifiquement à des récepteurs situés notamment sur l'épithélium vésical et qui favorisent l'adhérence bactérienne sur celui-ci.

On distingue plusieurs types d'adhésines parmi lesquelles :

- les adhésines de type 1 ou pili de type 1 : elles se fixent à des récepteurs contenant du D-mannose; on les retrouve dans 85% des *E. coli* uropathogènes (UPEC) et jouent un rôle plus important dans les cystites,
- les adhésines de type P ou pili de type P : elles sont plus rares, elles se lient à un récepteur polysaccharidique et sont plus souvent retrouvées dans les pyélonéphrites (environ 80% des UPEC responsables de pyélonéphrite possèdent cette adhésine) [30].

D'autres facteurs d'uropathogénicité entrent également en jeu pour favoriser les IU. On trouve notamment :

- des flagelles comme chez *Proteus mirabilis*, qui sont responsables de la mobilité de la bactérie dans le tractus urinaire,
- la présence d'une capsule chez *Klebsiella pneumoniae* lui confère une résistance à la phagocytose ; c'est un facteur de virulence important car il s'oppose ainsi aux processus de défense de l'organisme [31],
- les sidérophores (aérobactine, entérobactine) sont sécrétés par les bactéries pour chélater le fer [32] ; ainsi les bactéries captent le fer de l'hôte et l'utilisent pour leur croissance,
- l'uréase, sécrétée par *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* ou encore *Staphylococcus saprophyticus*, est une enzyme qui transforme l'urée en dioxyde de carbone et ammoniac, alcalinisant ainsi les urines et précipitant les ions présents dans les urines en formant alors des calculs responsables d'une stase urinaire [33],
- le lipopolysaccharide (LPS) est un composant essentiel de la membrane externe des bactéries à Gram négatif; il libère une endotoxine fortement toxique (portée par le lipide A) produisant une importante réaction inflammatoire qui contribue à la destruction des tissus et peut parfois déboucher sur une bactériémie dans les cas extrêmes [34],
- diverses toxines comme le facteur cytotoxique nécrosant (CNF) qui détruit les cellules de l'épithélium urinaire, l' $\alpha$ -hémolysine qui lyse les érythrocytes, libérant des nutriments dont le fer, essentiels à la croissance bactérienne [35], l'exotoxine A et l'élastase qui provoquent un œdème et une nécrose tissulaire [36].



**Figure 6** : Facteurs de virulence de *Escherichia coli* uropathogène [37]

#### 2.2.2.4. Mécanismes de défense de l'hôte

[38]

L'hôte possède naturellement plusieurs moyens de lutter les agressions infectieuses au niveau de l'appareil urinaire. En dehors des mécanismes immunologiques classiques et communs à tout l'organisme, la protection de l'appareil urinaire résulte de propriétés anatomiques, mécaniques ou encore physicochimiques.

Tout d'abord l'anatomie de l'urètre avec son sphincter et sa longueur représentent un obstacle pour la remontée des bactéries vers la vessie. Ainsi avec une longueur environ 4 fois plus importante chez l'homme que chez la femme, le sujet masculin sera moins exposé au risque d'IU.

Par ailleurs, en cas de cystite, les reins sont protégés par le sphincter vésico-urétéral qui empêche l'urine de remonter de la vessie vers les reins.

Une diurèse régulière avec des vidanges vésicales complètes et fréquentes représentent également un élément important de la lutte contre l'adhésion des bactéries le long du tractus urinaire, notamment au niveau de la vessie et de l'urètre. Chaque miction élimine environ 99% de la population bactérienne vésicale d'où l'importance de boire souvent et de ne pas se retenir d'uriner.

De même, la composition de l'urine constitue un milieu défavorable à la pullulation des bactéries. Avec sa faible osmolarité, son pH acide, sa forte

concentration en urée et autres acides organiques, l'urine inhibe la croissance bactérienne.

D'autre part, l'urine contient divers composés comme des oligosaccharides et des glycoprotéines. Parmi celles-ci, la protéine de Tamm-Horsfall est excrétée dans l'urine et agit comme récepteur aux adhésines de type 1 : les bactéries se fixent sur cette glycoprotéine au lieu de se fixer sur les récepteurs de l'épithélium vésical limitant donc leur adhésion à la paroi vésicale et favorisant leur élimination par la miction.

L'urine contient également des acteurs de la réponse inflammatoire et immunologique avec la présence de polynucléaires neutrophiles, de macrophages, ainsi que des cytokines qui concourent à l'élimination des bactéries.

On peut encore citer parmi les moyens physiologiques de défense de l'appareil urinaire, le processus d'exfoliation des cellules urothéliales infectées, ainsi que la couche de mucopolysaccharides sur l'épithélium vésical qui limite l'adhérence des bactéries ou encore les propriétés bactéricides des sécrétions prostatiques.

Enfin, chez la femme, la flore vaginale riche en lactobacilles joue un grand rôle protecteur en produisant de l'acide lactique qui inhibe la croissance des bactéries uropathogènes et leur colonisation de l'appareil urinaire [5].

#### 2.2.2.5. Facteurs favorisant les infections urinaires

[39]

La possibilité de développer une IU est accentuée par la présence d'un ou plusieurs facteurs chez l'hôte. On retrouve notamment chez la femme :

- l'anatomie du sexe féminin avec son urètre court, proche de la zone périnéale et de sa flore potentiellement uropathogène,
- les rapports sexuels qui favorisent l'entrée des germes chez la femme,
- l'utilisation de spermicide ou de diaphragme contraceptif qui dégradent la flore vaginale normale,
- la grossesse au cours de laquelle on constate une stase urinaire due à une compression des voies urinaires, des modifications hormonales, une alcalinisation des urines, le tout associé à une immunodépression physiologique,
- la ménopause durant laquelle le déficit en œstrogènes modifie la flore vaginale, le pH urinaire et la sécrétion de mucopolysaccharides protecteurs de la paroi vésicale.

Chez l'homme, on peut principalement citer l'âge :

- à partir de 50 ans avec l'hypertrophie prostatique (physiologique ou cancéreuse) accompagnée d'une diminution des sécrétions prostatiques naturellement bactéricides,
- chez le jeune garçon avec le phimosis qui empêche le décalottage, provoque des difficultés à uriner correctement et favorise l'apparition d'un foyer infectieux.

Enfin certains facteurs favorisant les IU sont communs aux deux sexes :

- la stase urinaire favorisée par diverses causes comme les mictions incomplètes ou retenues, une hydratation trop faible, une insuffisance rénale ou toutes compressions des voies urinaires (constipation, calculs, tumeurs...),
- des malformations de l'appareil urinaire comme le reflux vésico-urétéral favorise la progression des germes en direction des reins,
- le diabète qui entraîne la présence de glucose dans les urines et favorise la croissance bactérienne,
- l'immunodépression,
- les sondes urinaires qui sont des sources de foyers infectieux, les bactéries pouvant adhérer tout le long de la sonde,
- les maladies neurologiques touchant l'autonomie vésicale et sphinctérienne
- les antécédents d'IU qui favorisent le risque de faire des récides,
- certains traitements médicamenteux comme tout traitement antibiotique qui va déséquilibrer la flore intestinale et vaginale, tout traitement immunosuppresseur, les corticoïdes au long cours, les anticholinergiques, les neuroleptiques, les opiacées...,
- une hygiène trop excessive ou agressive pour la flore périnéale.

### **2.3. OUTILS DIAGNOSTIQUES DES INFECTIONS URINAIRES**

Devant des signes évocateurs d'une IU, la recherche de germes dans les urines est un élément essentiel pour poser le diagnostic, mettre en évidence les germes en cause et adapter la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre.

### 2.3.1. MODALITES DE PRELEVEMENT DE L'URINE

Les conditions de prélèvement de l'urine sont un élément fondamental pour toute recherche de bactériurie. Ce recueil peut être fait au laboratoire ou à domicile. Pour assurer la qualité des résultats, il est nécessaire de bien préciser au patient les précautions à respecter, le but étant de recueillir un échantillon représentatif de l'urine vésicale sans qu'il soit contaminé par la flore commensale de l'extrémité distale de l'urètre et de la région périnéale.

L'urine doit être recueillie de préférence le matin ou après absence de miction de plus de 3 heures et après une toilette soigneuse au savon et à l'eau.

Il est recommandé d'éliminer le 1er jet (environ 20 ml) et de recueillir le 2ème jet (20 à 30 ml) dans un flacon stérile tenu par l'extérieur et refermé juste après.

L'urine ainsi recueillie doit être conservée à température ambiante au maximum 30 minutes ou 4 heures au réfrigérateur, la prolifération des bactéries dans l'urine étant très rapide <sup>[40]</sup>.

Par ailleurs, tout traitement antibiotique pris avant le recueil faussera le résultat de l'analyse.

### 2.3.2. BANDELETTE URINAIRE

[41,42]

Il s'agit d'une petite bandelette de papier comprenant plusieurs zones réactives détectant la présence de divers composés dans les urines tels que les leucocytes, les nitrites, le pH, les protéines, le glucose, les corps cétoniques, l'urobilinogène, la bilirubine, les érythrocytes (c'est à dire l'hématurie) et la densité urinaire (Figure 7). La bandelette peut être interprétée selon les tests au bout de 1 à 2 minutes après trempage rapide dans l'urine fraîchement émise, en comparant les colorations obtenues sur les zones réactives avec le témoin colorimétrique présent sur l'étiquette du flacon. Le temps de trempage ainsi que les conditions de conservation doivent être scrupuleusement respectés pour optimiser la fiabilité du résultat.

Dans le cas des IU, le test recherchera préférentiellement les leucocytes et les nitrites.

#### 2.3.2.1. Recherche des leucocytes

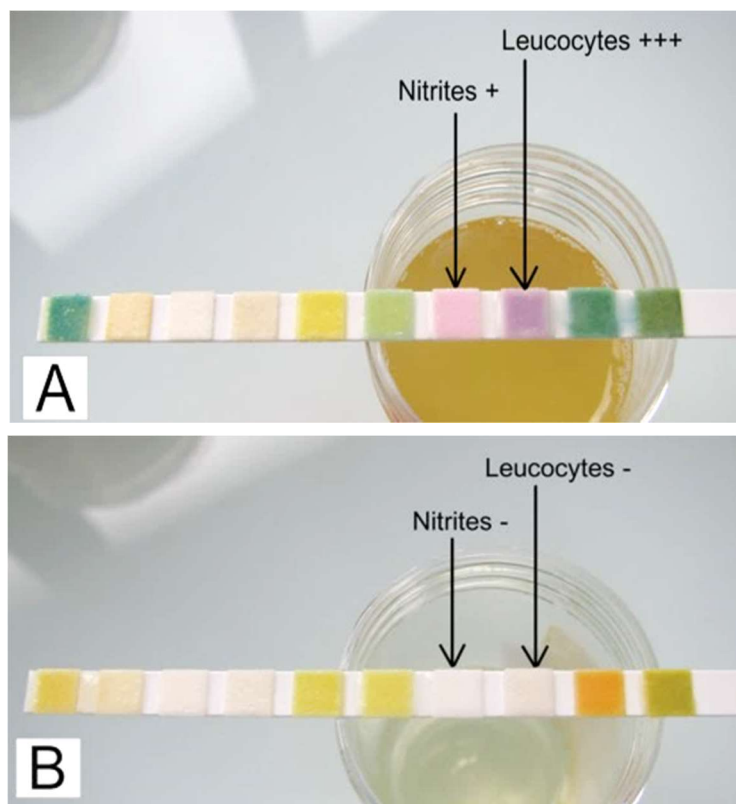
Une leucocyturie reflète une inflammation de l'appareil urinaire sans être forcément spécifique d'une IU. En effet on peut retrouver une leucocyturie stérile dans

diverses situations comme la tuberculose, les infections génitales à Chlamydia ou à gonocoques, les néphrites interstitielles, chez le patient sondé ou encore après antibiothérapie.

Ce test permet de détecter l'activité des estérases granulocytaires présente dans les leucocytes intacts ou lysés avec un seuil de détection d'environ 10 000 leucocytes/ml en 2 min. Ces enzymes produisent une coloration bleue sur la bandelette urinaire (BU) après le temps de réaction préconisé.

#### 2.3.2.2. Recherche des nitrites

Normalement l'urine ne contient pas de nitrites. Certains germes dont *Escherichia Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, certains staphylocoques, certains entérocoques et certains *Pseudomonas* possèdent une activité nitrate-réductase qui transforme les nitrates alimentaires en nitrites. Au-delà d'un seuil de  $10^5$  germes/ml, cette activité produit une coloration rose-rouge sur la BU seulement si l'urine est restée au moins 3 heures dans la vessie, temps nécessaire aux bactéries pour produire cette réaction enzymatique. D'où la nécessité de respecter les conditions de prélèvement de l'urine décrites précédemment.



**Figure 7** : Bandelette urinaire positive (A) et négative (B) <sup>[43]</sup>



### 2.3.2.3 Intérêts et inconvénients du test

Ce test a l'avantage d'être rapide, facilement réalisable et interprétable. Il a une importante valeur d'orientation pour le diagnostic :

- avec une forte valeur prédictive négative (VPN) chez la femme symptomatique : une absence simultanée de leucocyturie et de nitrites élimine une IU à plus de 95%,
- avec une forte valeur prédictive positive (VPP) chez l'homme : une présence de leucocyturie et/ou de nitrites atteste d'une IU masculine à plus de 90% [10].

Son principal inconvénient reste l'existence de faux négatifs (Tableau 1) qui peuvent découler de plusieurs facteurs :

- de mauvaises conditions de recueil de l'urine
- une mauvaise conservation et utilisation des BU
- les patients présentant une forte diurèse avec des mictions très fréquentes, ce qui va diluer les urines et diminuer le temps de stagnation de l'urine dans la vessie
- l'existence de certains germes qui n'ont pas d'activité nitrate-réductase comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, le genre *Candida*, etc.

| Bandelette urinaire | Faux positif                                                                                                                                                                                                                                | Faux négatif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vrai positif                                                                                                                            |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leucocytes</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formaldéhyde (agent conservateur)</li> <li>• ATB (imipénem, méropénem, acide clavulanique)</li> <li>• Contamination par les sécrétions vaginales</li> <li>• <i>Trichomonas</i></li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosurie</li> <li>• Protéinurie</li> <li>• Urine très concentrée</li> <li>• ATB (céphalosporine, gentamycine, tétracycline, nitrofurantoïne)</li> <li>• Régime riche en vitamine C</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• IU</li> <li>• Glomérulonéphrite</li> <li>• Inflammation pelvienne</li> </ul> |
| <b>Nitrites</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contamination</li> <li>• Exposition de la BU à l'air</li> <li>• Phénazopyridine</li> <li>• Macrohématurie</li> <li>• Apport alimentaire important en nitrate (salaisons, légumes verts)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Densité urinaire élevée</li> <li>• Polyurie</li> <li>• Urine très diluée (diurétique)</li> <li>• Absence de nitrate alimentaire</li> <li>• Analyse non effectuée sur les premières urines du matin</li> <li>• Bactéries qui ne possèdent pas la nitrate-réductase (par exemple : streptocoques, staphylocoques, <i>Pseudomonas</i>)</li> <li>• Vitamine C</li> <li>• Urobilinogène élevée</li> <li>• pH &lt; 6</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IU</li> </ul>                                                                                  |

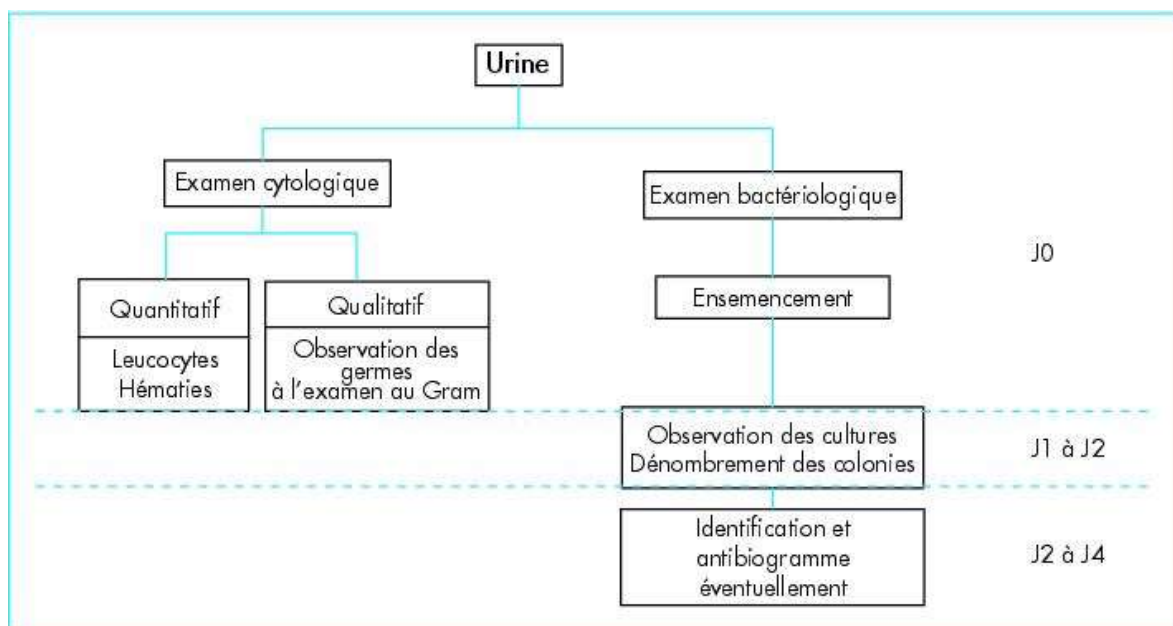
**Tableau 1** : Principales causes de faux positifs et faux négatifs sur la bandelette urinaire [41]

La BU est le seul examen recommandé et suffisant dans la cystite aiguë simple alors que dans les autres formes cliniques d'IU, elle n'est qu'une aide au diagnostic en attendant l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

### 2.3.3. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU)

L'examen cyto bactériologique des urines permet de confirmer l'existence d'une IU, d'identifier le ou les micro-organismes en cause et de tester leurs sensibilités aux différents antibiotiques. Il est réalisé dans toutes les situations cliniques où la BU n'est pas suffisante pour aider au diagnostic et au choix du traitement à mettre en œuvre, c'est à dire dans tous les cas autres que la cystite aiguë simple d'évolution favorable.

Il doit respecter des conditions de prélèvements optimales identiques à celles décrites précédemment et sa procédure rigoureuse comprend deux étapes : un examen direct (macroscopique et microscopique) et un examen après mise en culture. Il sera éventuellement complété par un antibiogramme si la culture de l'urine met en évidence la présence de germes pathogènes (Figure 8).



**Figure 8** : Les différentes étapes de l'ECBU [44]

#### 2.3.3.1 Examen direct

Réalisé rapidement après le recueil, l'examen macroscopique permet dans un premier temps de qualifier l'aspect et la couleur de l'urine même si ces critères ne sont pas formellement révélateurs d'une IU. Une urine normale est claire et jaunâtre alors

qu'une urine infectée sera plutôt trouble, ictérique, hématique, d'odeur nauséabonde [40].

L'examen microscopique qualitatif et quantitatif servira à dépister les leucocytes, les hématies et les micro-organismes (bactéries ou levures) présents dans l'urine après homogénéisation de celle-ci.

A l'état physiologique, l'urine contient moins de  $10^3$  leucocytes/ml. Une leucocyturie ayant une valeur supérieure à  $10^4$ /ml, seuil consensuellement reconnu, sera considérée comme pathologique et sera le témoin de la réaction inflammatoire pouvant survenir suite à une IU, sans toutefois en être spécifique. En effet, avec une VPP<50%, on peut rencontrer une leucocyturie significative sans bactériurie dans plusieurs situations : vulvo-vaginite, maladie inflammatoire dont le syndrome de Kawasaki, urétrite, tuberculose ou encore une IU "décapitée" par une antibiothérapie antérieure. Par contre, avec une VPN>97%, une leucocyturie avec un taux inférieur à  $10^4$ /ml permet quasiment d'éliminer une IU sauf dans certains cas particuliers : IU débutante avec ECBU réalisé précocement (leucocyturie retardée de quelques heures), chez les patients neutropéniques, ou si les urines ne sont pas traitées rapidement (lyse possible des leucocytes). Il sera donc parfois nécessaire de refaire un ECBU pour réévaluer les résultats [45-47].

Une hématurie retrouvée lors d'un ECBU peut avoir plusieurs causes possibles dont les IU. Physiologiquement on compte moins de  $10^3$  hématies/ml (ou moins de 5000 hématies/ml selon les sources) dans les urines et on retrouve fréquemment une hématurie supérieure à  $10^4$  hématies/ml associée à une IU dans environ 30% des cas [44,48,49].

La coloration de Gram est parfois utilisée au cours de l'examen direct de l'urine pour vérifier si la présence de bactéries dépasse le seuil pathologique  $10^4$  -  $10^5$  UFC/ml [44]. Cependant cette technique est limitée de par sa nature et ne peut servir à éliminer formellement une IU si son résultat est négatif.

#### 2.3.3.2. Mise en culture

La mise en culture de l'urine est un élément primordial de l'ECBU. L'analyse comprend l'identification et le comptage des bactéries présentes dans l'urine exprimé en UFC/ml après une culture de 48 heures.

Dans plupart des cas d'IU, le résultat indiquera une seule bactérie prédominante et celle-ci sera soumise à un antibiogramme.

Généralement lorsque la culture met en évidence plusieurs bactéries à des seuils significatifs avec une leucocyturie inférieure au seuil pathologique, une probable contamination du prélèvement sera suspectée et un nouveau recueil préconisé.

D'après les recommandations de la SPILF 2015 <sup>[10]</sup>, les seuils de bactériurie significative sont fonction de l'espèce en cause et du sexe du patient. Ainsi chez un patient symptomatique avec une leucocyturie supérieure à 10<sup>4</sup>/ml, les seuils de bactériurie sont indiqués dans le Tableau 2.

| Espèces bactériennes                                               | Seuil de significativité | Sexe           |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|
| <i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>                           | 10 <sup>3</sup> UFC/ml   | Homme ou femme |
| Entérobactéries autres que <i>E.coli</i> ,<br>entérocoque,         | 10 <sup>3</sup> UFC/ml   | Homme          |
| <i>C. urealyticum</i> ,<br><i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> | 10 <sup>4</sup> UFC/ml   | Femme          |

\* *E. coli* : responsable de 90 % des IU communautaires

\*\**P. aeruginosa*, *S. aureus* : rarement responsables d'IU communautaires.

**Tableau 2** : Seuils de bactériurie significative en fonction de l'espèce et du sexe du patient <sup>[10]</sup>

### 2.3.3.3. Interprétation de l'ECBU

En résumé, l'interprétation de l'ECBU doit donc être faite en fonction de plusieurs critères dont la leucocyturie, la bactériurie, le nombre d'espèces isolées, la classe d'uropathogénicité des espèces isolées, mais aussi le contexte clinique (symptômes, antécédents médicaux, sexe du patient, grossesse, sondage urinaire...).

Par exemple, pour un patient non sondé avec deux espèces de germes isolées maximum, on peut résumer les différentes principales situations dans le Tableau 3.

Il est à noter qu'en cas de discordance entre un tableau clinique évident d'IU et une bactériurie et/ou une leucocyturie inférieure au seuil, la SPILF 2014 préconise de donner la priorité au tableau clinique <sup>[11]</sup>.

| Symptômes | Leucocyturie<br>≥ 10 <sup>4</sup> /mL | Bactériurie<br>(UFC /mL)                                                                                                                                                                                                            | Interprétation<br>Antibiogramme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| +         | +                                     | ≥ 10 <sup>3</sup> pour les espèces du groupe 1<br>chez la femme et pour les espèces des<br>groupes 1 et 2 chez l'homme.<br>≥ 10 <sup>4</sup> pour les espèces du groupe 2<br>chez la femme<br>≥ 10 <sup>5</sup> dans les autres cas | – Infection urinaire. Réaliser un antibiogramme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| +         | -                                     | ≥ 10 <sup>3</sup> pour les espèces du groupe 1<br>chez la femme et pour les espèces des<br>groupes 1 et 2 chez l'homme.<br>≥ 10 <sup>4</sup> pour les espèces du groupe 2<br>≥ 10 <sup>5</sup> dans les autres cas                  | – Si le patient est immunocompétent, suspicion d'une infection urinaire débutante. Faire l'antibiogramme si prélèvement monomicrobien et faire un ECBU sur un nouveau prélèvement.<br>– Si le patient est immunodéprimé, infection urinaire possible, réaliser un antibiogramme                                                                                                |
| +         | +                                     | < 10 <sup>3</sup> pour les espèces du groupe 1<br>chez la femme et pour les espèces des<br>groupes 1 et 2 chez l'homme.<br>< 10 <sup>4</sup> pour les espèces du groupe 2<br>chez la femme<br>< 10 <sup>5</sup> dans les autres cas | – 3 possibilités :<br>○ inflammation d'origine non infectieuse<br>○ infection urinaire décapitée par un traitement antibiotique<br>○ infection urinaire due à des germes de culture difficile<br>– Antibiogramme non applicable<br>– Si le contexte le justifie renouveler l'ECBU et ensemercer un milieu d'isolement riche ou adapté (recherche de mycobactéries par exemple) |
| -         | + ou -                                | ≥ 10 <sup>3</sup><br>≥ 10 <sup>5</sup> pour la femme enceinte<br>< 10 <sup>3</sup> UFC/mL                                                                                                                                           | – Colonisation sans infection. Pas d'antibiogramme <b>sauf chez la femme enceinte</b> . Le traitement antibiotique est recommandé pour toutes les femmes enceintes : il permet de diminuer le risque de pyélonéphrite.<br>– Absence d'infection urinaire ou de colonisation<br>– Pas d'antibiogramme                                                                           |

\*groupe 1 : *E. coli*, *S. saprophyticus*. groupe 2 : Autres entérobactéries, *C. urealyticum*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

**Tableau 3** : Interprétation d'un ECBU chez un patient non sondé avec deux espèces de germes isolées maximum [48]

#### 2.3.3.4. Antibiogramme

[50]

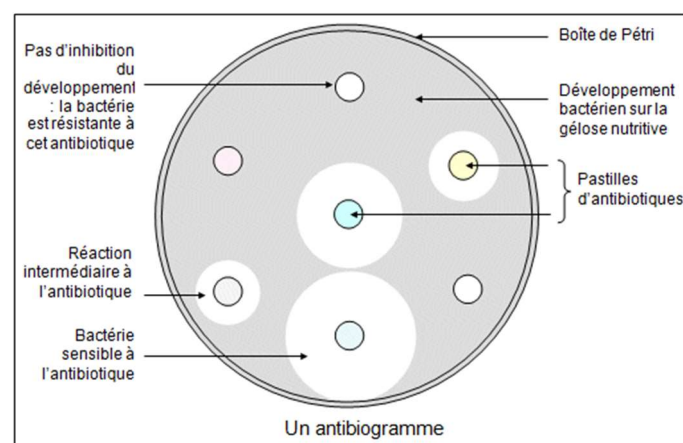
L'antibiogramme consiste à tester *in vitro* un panel d'antibiotiques pertinents vis à vis de la bactérie isolée à partir du prélèvement. Il définit le degré de sensibilité de celle-ci pour chaque antibiotique et permet ainsi d'instaurer un traitement adapté ou de modifier un premier traitement probabiliste tout en évitant de favoriser d'éventuelles résistances.

Pour chaque antibiotique testé, la concentration minimale inhibitrice ou CMI est déterminée après une période d'incubation donnée. Elle correspond à la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber complètement la croissance d'une souche donnée.

En comparant la valeur de la CMI en mg/ml avec les concentrations critiques établies par diverses institutions scientifiques internationales pour les diverses molécules antibiotiques, on qualifie la souche testée de la façon suivante :

- si, pour un antibiotique donné, la CMI d'une souche est inférieure à la concentration critique inférieure, la souche est qualifiée de sensible (S),
- si la CMI d'une souche est supérieure à la concentration critique supérieure, la souche est qualifiée de résistante (R),
- si la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques, la souche est dite de sensibilité intermédiaire (I).

Ainsi pour une souche qualifiée de sensible, il y a aura une forte probabilité de succès thérapeutique avec l'antibiotique testé aux doses recommandées, alors que pour une souche qualifiée de résistante, il y aura une forte probabilité d'échec thérapeutique, même à dose élevée (Figure 9).



**Figure 9** : Schématisation et interprétation d'un antibiogramme [51]

#### 2.3.4. L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS URINAIRES

[52,53]

L'imagerie médicale n'est pas recommandée dans les IU simples et n'est utilisée que dans les IU à risque de complication pour détecter des anomalies de l'appareil urinaire, évaluer une éventuelle atteinte parenchymateuse et rechercher d'éventuelles complications dont la principale est l'obstruction qui nécessite un geste de drainage d'urgence.

L'échographie est un examen rapide, facile à mettre en œuvre et non invasif. Son utilité réside surtout dans la détection d'obstacles sur les voies urinaires, de

malformations ou d'abcès rénaux. En revanche, l'échographie n'est pas efficace pour la détection des foyers de pyélonéphrites aiguës (PNA).

La tomodensitométrie (TDM) avec injection de produit de contraste iodé permet l'étude anatomique et physiologique de l'appareil urinaire notamment l'activité excrétoire du rein. Cet examen est très sensible dans la détection des PNA, et permet ainsi de suivre l'évolution d'une pyélonéphrite afin de détecter un abcès.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), comme la TDM montre l'aspect morphologique et le fonctionnement du rein. Elle présente comme avantage l'absence d'irradiation, ce qui autorise son emploi chez la femme enceinte.

### **3. PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION URINAIRE DE TYPE CYSTITE**

[27]

Les infections urinaires regroupent des situations cliniques hétérogènes dont les principales manifestations sont les cystites, les pyélonéphrites et les IU masculines. L'objectif de cette thèse étant centré sur la nitrofurantoïne, nous aborderons uniquement la prise en charge des cystites, seule indication de ce médicament.

#### **3.1. LA CYSTITE AIGÜE SIMPLE**

##### **3.1.1. CLINIQUE**

[11,54]

Le diagnostic clinique d'une cystite aiguë repose sur des signes fonctionnels caractéristiques qui sont :

- une impériosité (envie fréquente d'uriner)
- une pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions)
- des brûlures et douleurs mictionnelles
- des urines troubles
- une hématurie macroscopique (dans environ 30% des cas, elle ne constitue pas un signe de gravité)
- une absence de prurit ou de pertes vaginales
- pas de fièvre, ni de frissons, ni de lombalgie.

Ces symptômes peuvent être plus discrets chez le sujet très âgé. Par ailleurs, il est à noter que chez le patient masculin, la notion de cystite aiguë n'existe pas et toute symptomatologie évoquant une cystite devra être considérée et traitée comme une prostatite aiguë [20].

Les principaux germes retrouvés dans cette affection sont *Escherichia coli* (70 à 95%), *Proteus spp* et *Klebsiella spp* (15 à 25%), *Staphylococcus saprophyticus* (1 à 4%) [55].

### 3.1.2. DIAGNOSTIC

Le seul test indiqué est la bandelette urinaire (Figure 10). Une BU positive est en faveur du diagnostic d'infection. Une BU négative (absence de leucocytes et de nitrites) permet d'exclure le diagnostic de cystite avec une probabilité > 95%.

L'ECBU est inutile dans le cas d'une cystite simple [10].

### 3.1.3. TRAITEMENT

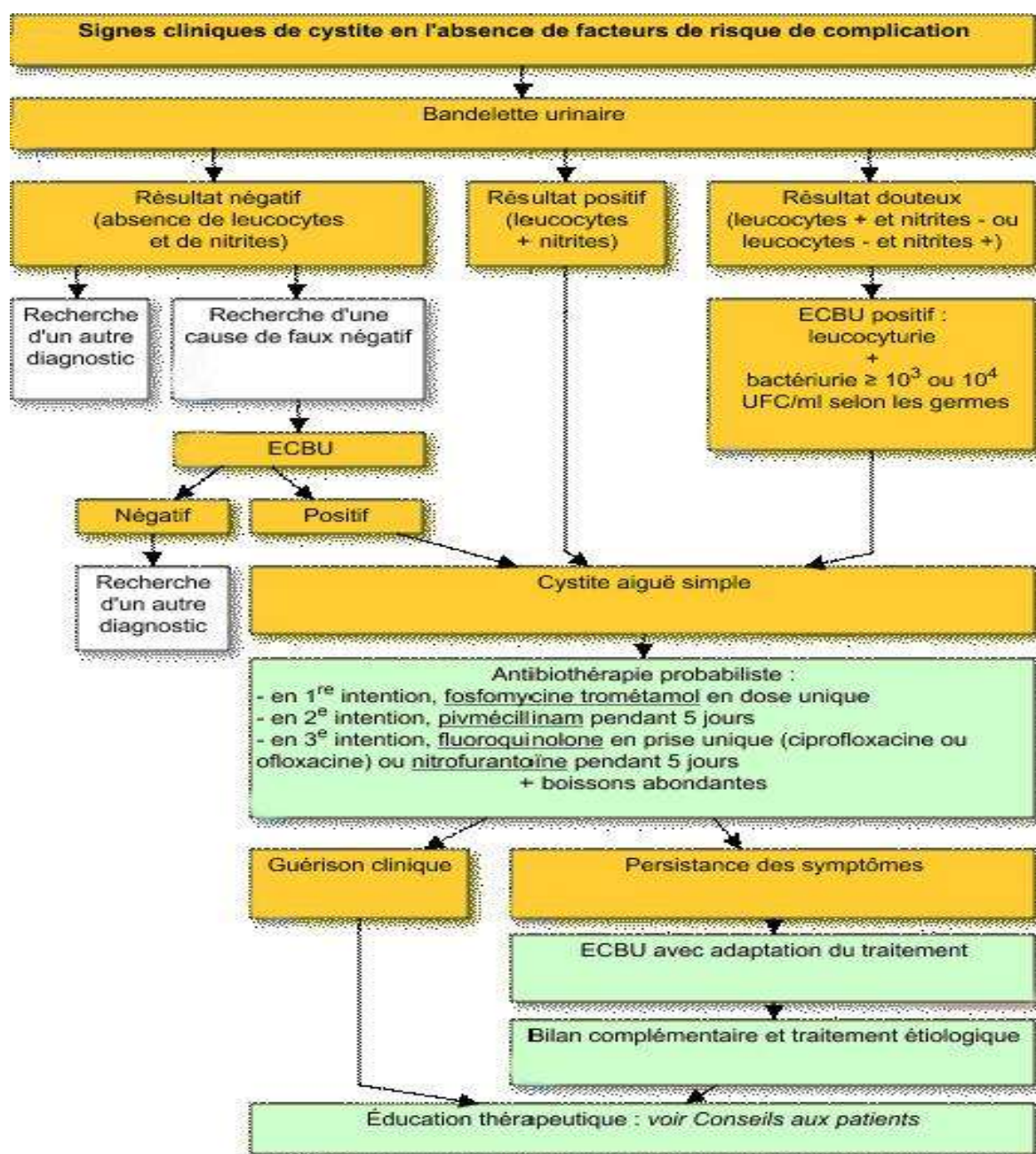
La prise en charge thérapeutique repose sur une antibiothérapie probabiliste dans le but d'une amélioration des symptômes. Dans le cas des cystites simples, la SPILF 2015 recommande d'utiliser uniquement des antibiotiques dont la prévalence de la résistance d'*E. coli* est inférieure à 20% selon les modalités suivantes [10]:

- Traitement de 1ère intention : Fosfomycine-Trométamol (Voie Orale (VO) 3 g monodose)
- Traitement de 2ème intention : Pivmécillinam (VO 400 mg x 2/j Durée : 5 jours)
- Traitement de 3ème intention :
  - Fluoroquinolones : Ciprofloxacine (VO 500 mg monodose) ou Ofloxacine (VO 400 mg monodose)
  - Nitrofurantoïne (VO 100 mg x 3/j Durée : 5 jours)

### 3.1.4. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

La cystite aiguë simple évolue favorablement spontanément dans 25 à 45% des cas. Les symptômes peuvent persister pendant 2 à 3 jours après le début du traitement. Si on constate une évolution défavorable avec persistance des signes cliniques au-delà de 72h ou une récurrence précoce dans les 15 j, il faudra réaliser une ECBU de contrôle. Une complication rare mais possible est la survenue d'une pyélonéphrite et, plus fréquemment, la récurrence dans 20 à 30% des cas [27].





**Figure 10** : Arbre décisionnel pour une cystite aiguë en l'absence de facteurs de risque de complication <sup>[56]</sup>

## 3.2. LA CYSTITE AIGÜE A RISQUE DE COMPLICATION

### 3.2.1. DIAGNOSTIC

En plus des signes cliniques de cystite, il existe au moins un des facteurs de risque de complication définis par la SPILF 2015 (voir paragraphe 2.1.2.2.).

La BU sert d'orientation et si elle positive, un ECU est indispensable à l'identification du germe en cause et à la détermination d'un traitement adapté.

### 3.2.2. TRAITEMENT

[10]

Les recommandations de la SPILF 2015 préconisent de différer, et ce, autant que possible, le traitement antibiotique de 48h, temps nécessaire à l'obtention de l'antibiogramme (Figure 11). Le traitement adapté à l'antibiogramme sera ainsi plus ciblé et moins susceptible de générer une pression sélective pouvant générer des résistances sur les flores bactériennes.

Le traitement différé chez l'adulte sera choisi parmi les antibiotiques suivants, par ordre de préférence et selon l'antibiogramme :

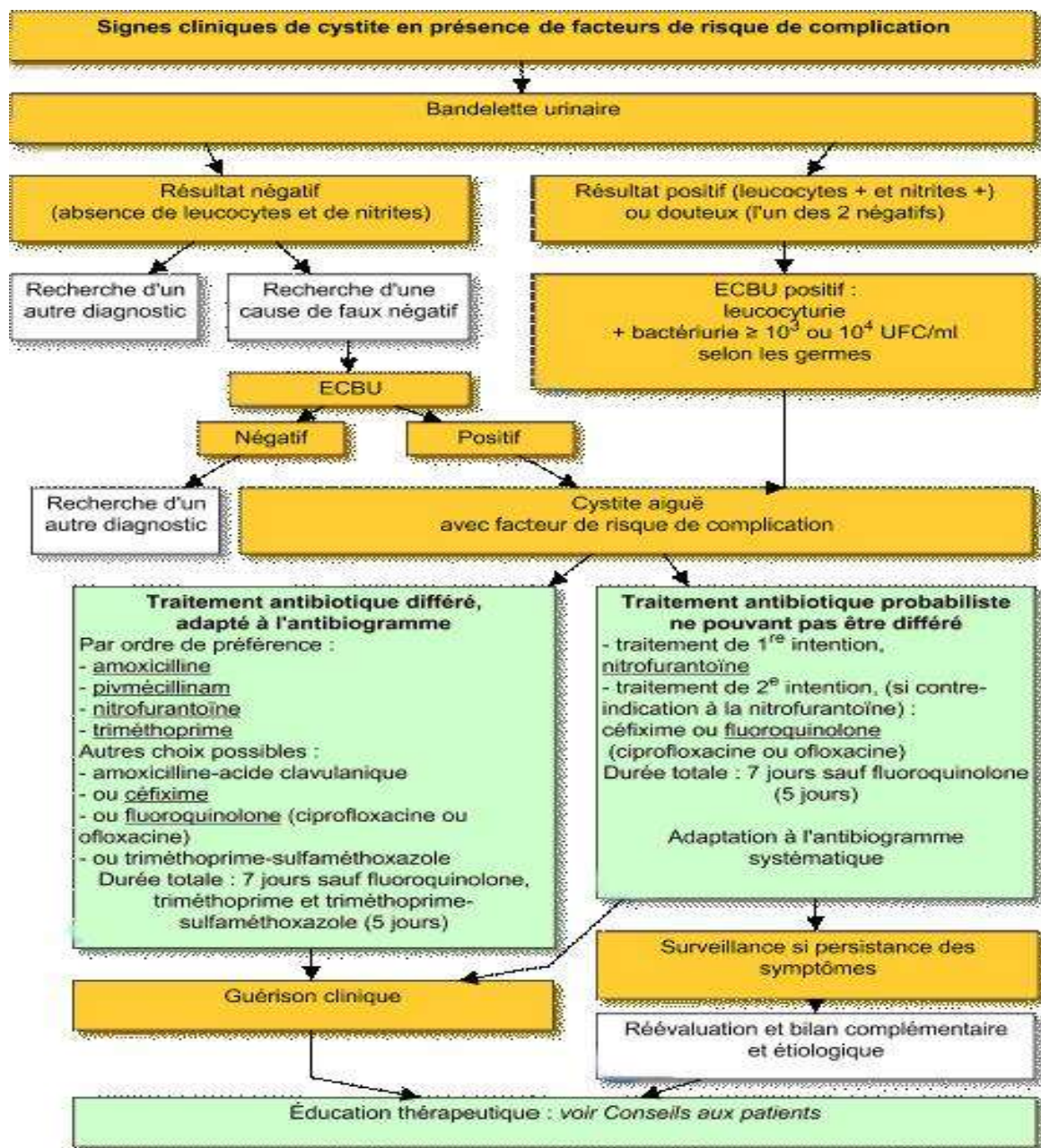
- Amoxicilline (VO 1g 3 fois par jour)
- Pivmécillinam (VO 400 mg 2 fois par jour)
- Nitrofurantoïne (VO 100 mg 3 fois par jour)
- Triméthoprine (VO 300 mg 1 fois par jour)
- Au choix :
  - Amoxicilline-acide clavulanique (1 g/125 mg VO 3 fois par jour)
  - Céfixime (200 mg VO 2 fois par jour)
  - Fluoroquinolones (FQ) : Ciprofloxacine (500 mg VO 2 fois par jour) ou Ofloxacine (200 mg VO 2 fois par jour)
  - Triméthoprine-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX) (160 mg/800 mg VO 2 fois par jour)
- Fosfomycine-Trométamol (3 g VO monodose ou 3 doses espacées de 48 heures) sur avis d'expert.

La durée totale de l'antibiothérapie est de 7 jours, 5 jours pour les FQ et le TMP-SMX.

Dans certains cas plus rares, le traitement ne pourra pas être différé et il faudra mettre en place un traitement probabiliste pour agir vite. Il s'agit notamment des situations où la patiente est très symptomatique et/ou a déjà présenté une cystite évoluant vers une PNA ou encore en cas de présence de facteurs de comorbidité comme l'immunodépression. Le traitement probabiliste sera alors engagé avec le choix d'un antibiotique (ATB) ayant une efficacité reconnue sur les souches uropathogènes et présentant peu de risque de résistances comme la nitrofurantoïne. Ce traitement sera ensuite réévalué et adapté en fonction du résultat de l'antibiogramme obtenu 48h après.

Les recommandations de la SPILF 2015 sont les suivantes :

- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention : Nitrofurantoïne (VO 100 mg 3 fois par jour) pendant 7 jours si poursuivi après l'antibiogramme
- Traitement de 2<sup>ème</sup> intention (si contre-indication à la nitrofurantoïne) :
  - Cefixime (VO 200 mg 2 fois par jour) pendant 7 jours si poursuivi après antibiogramme
  - FQ : ciprofloxacine (VO 500 mg 2 fois par jour) ou ofloxacine (VO 200 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours si poursuivi après l'antibiogramme



**Figure 11** : Arbre décisionnel pour une cystite aiguë en présence de facteurs de risque de complication [56]



### 3.2.3. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

La surveillance est identique à celle recommandée pour les cystites simples. Il n'est pas nécessaire de refaire de BU ou d'ECBU de contrôle sauf en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines <sup>[27]</sup>.

## 3.3. LA CYSTITE RECIDIVANTE

### 3.3.1. DIAGNOSTIC

[11,27]

On qualifie une cystite aiguë de récidivante lorsque 4 épisodes ou plus sont survenus en moins de 12 mois (Figure 12). On estime qu'environ 20 à 30% des femmes ayant eu un épisode de cystite aiguë, feront une récurrence.

Plusieurs facteurs favorisants interviennent dans ce type d'IU :

- l'activité sexuelle,
- l'utilisation de spermicides,
- avoir eu une première IU avant l'âge de 15 ans,
- des antécédents d'IU dans la famille au premier degré (mère, sœur, fille),
- des facteurs supplémentaires chez les femmes ménopausées : prolapsus vésical, incontinence urinaire, résidu vésical post-mictionnel, déficit en œstrogènes.

Le diagnostic doit se baser sur un interrogatoire avec, entre autres, recherche de facteurs de risque de complication, d'antécédents familiaux d'IU, d'antécédents de PNA, de chirurgie abdominale ou pelvienne, d'antibiothérapies et d'ECBU antérieurs. Un examen clinique pelvien et urétral sera également effectué.

Une BU et un ECBU doivent être réalisés lors du premier épisode de cystite récidivante pour déterminer le germe en cause :

- si le germe en cause est différent d'un épisode à l'autre, il s'agira bien d'une cystite récidivante,
- si le germe est identique à l'épisode précédent, on s'orientera plutôt vers une cystite à risque de complication.

En dehors de la femme non ménopausée sans facteur de risque de complication avec examen clinique normal, un bilan avec mesure du résidu post-mictionnel, débitmétrie urinaire, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie, évaluation gynécologique et une prise en charge pluridisciplinaire sera discutée au cas par cas.

### 3.3.2. TRAITEMENTS

#### 3.3.2.1. Traitements curatifs

[10,27]

Chaque épisode est traité comme une cystite aiguë simple :

- Traitement de 1ère intention : Fosfomycine-trométamol (VO 3 g monodose)
- Traitement de 2ème intention : Pivmécillinam (VO 400 mg x 2/j Durée : 5 jours)
- Traitement de 3ème intention : Fluoroquinolones : Ciprofloxacine (500 mg monodose VO) ou Ofloxacine (400 mg monodose VO)

La nitrofurantoïne est à éviter car une utilisation répétée de celle-ci augmente les risques d'hypersensibilité et d'effets indésirables potentiellement graves.

Chez certaines personnes, après éducation thérapeutique, il pourra être mis en place une automédication antibiotique en présence d'une BU positive avec réévaluation de cette stratégie 2 fois par an. Cette méthode nécessite néanmoins une bonne compréhension des enjeux par la patiente qui ne devra pas prendre d'antibiotique au moindre symptôme.

#### 3.3.2.2. Traitements préventifs

[10]

##### ❖ Traitement prophylactique non antibiotique

Il consiste en premier lieu à rechercher et traiter les facteurs favorisants vus précédemment. On y associera des règles d'hygiène comme un apport hydrique

suffisant, des mictions non retenues, une régularisation du transit intestinal, la non-utilisation de spermicides, avoir une miction post-coïtale...

L'utilisation des œstrogènes en application locale chez les femmes ménopausées après avis gynécologique, peut être proposée.

De même, la canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli* à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine.

#### ❖ Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie pour les cystites récidivantes a pour objectif d'en diminuer la fréquence mais ne doit être utilisée que dans certains cas pour éviter tout impact sur les résistances bactériennes individuelles ou collectives. Cette décision est faite au cas par cas et doit tenir compte de plusieurs critères : de la fréquence des cystites, de la sévérité des symptômes, du rapport bénéfice /risque, des facteurs de risque de récurrence, des résistances bactériennes, des effets indésirables potentiels.

La SPILF 2015 préconise d'avoir recours à une antibioprophylaxie uniquement chez les patientes présentant au moins un épisode de cystite par mois et lorsque toutes les autres mesures ont échoué.

Une à deux semaines avant de débiter une antibioprophylaxie, un ECBU devra être réalisé et son résultat devra être négatif. La durée de traitement est d'au moins 6 mois avec 2 réévaluations par an. Tout épisode de cystite apparaissant durant la période de ce traitement impose l'arrêt de celui-ci, la réalisation d'un nouvel ECBU en vue d'un traitement curatif spécifiquement adapté.

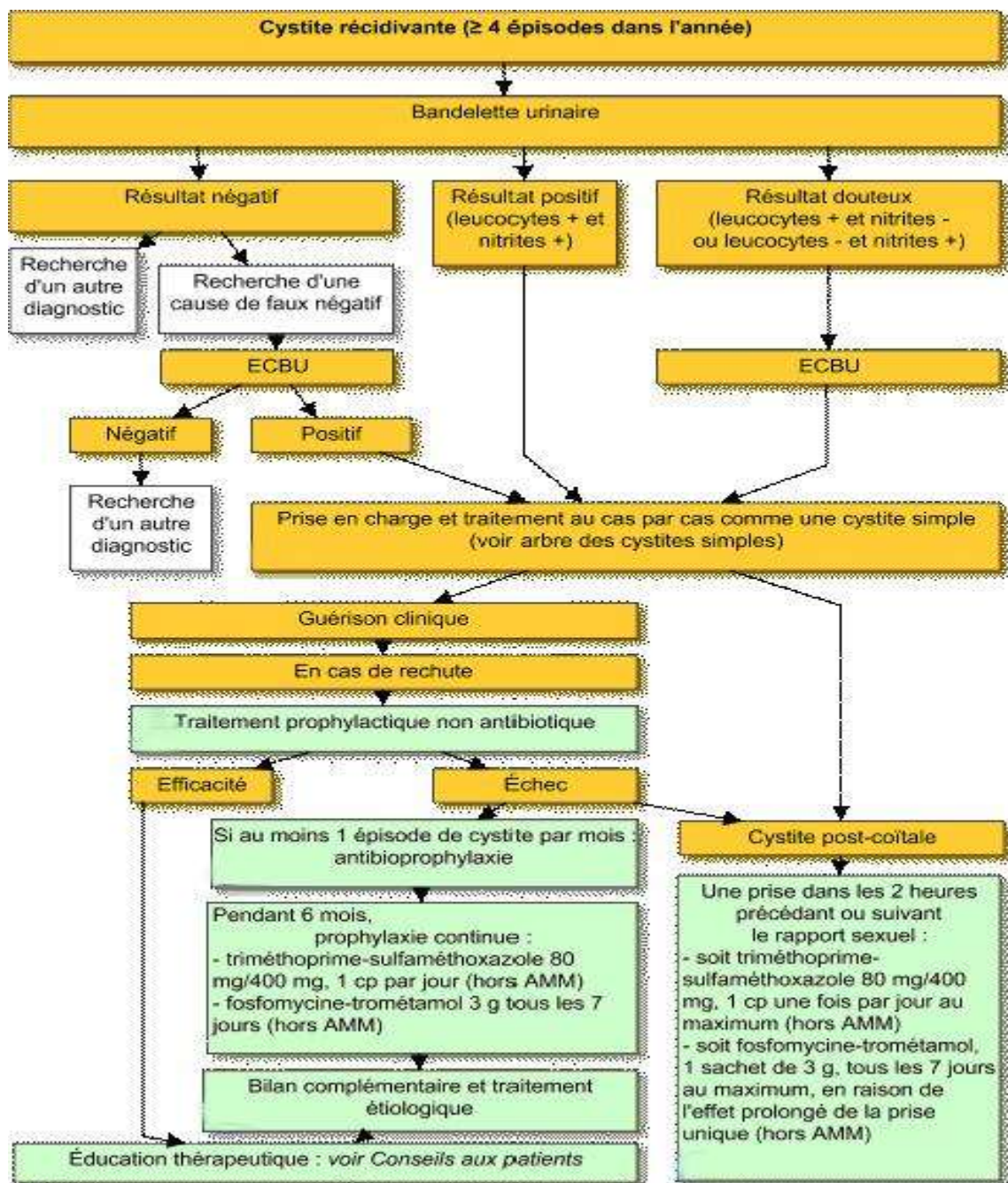
Les ATB recommandés en prophylaxie des cystites récidivantes sont le TMP-SMX et la fosfomycine-trométamol. Les fluoroquinolones et bêtalactamines doivent être évitées en raison du risque de sélection de résistances. Quant à la nitrofurantoïne, son utilisation est formellement contre-indiquée pour cette indication, en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment hépatiques et pulmonaires survenus après un usage prolongé de celle-ci.

Ainsi pour les IU très fréquentes survenant au moins une fois/mois, une antibioprophylaxie continue d'au moins 6 mois pourra être proposée avec :

- TMP-SMX (VO 80 mg/400 mg 1 comprimé par jour)
- ou
- Fosfomycine-trométamol (VO 3 g tous les 7 jours)

Pour les IU moins fréquentes survenant moins d'une fois/mois, chaque épisode sera traité comme une cystite aiguë simple avec possibilité d'instaurer une automédication chez certaines patientes (cf. paragraphe 3.3.2.1. Traitements curatifs).

Enfin dans le cas particulier, des IU récidivantes post-coïtales, les ATB utilisés seront encore le TMP-SMX ou la fosfomycine-trométamol, aux mêmes doses respectives, mais en prise unique 2 heures avant à 2 heures après les rapports sexuels, sans dépasser le rythme d'administration de la prophylaxie continue.



**Figure 12** : Arbre décisionnel pour une cystite récidivante sans facteurs de risque de complication [56].

---

## *2<sup>ÈME</sup> PARTIE : LA NITROFURANTOÏNE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES*

---

### **1. ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES**

L'utilisation d'un antibiotique lors d'une infection urinaire a pour objectif l'éradication rapide des germes dans les voies urinaires pour diminuer les signes cliniques et éviter les risques de complication. Chaque antibiotique (ATB) est caractérisé par son mode d'action sélectif en milieu organique, son spectre d'activité antibactérienne, et par sa pharmacocinétique c'est à dire son absorption, sa diffusion et son élimination dans l'organisme. Pour avoir une efficacité optimale, l'antibiotique choisi devra être actif sur la bactérie identifiée comme pathogène et atteindre le site de l'infection avec une concentration suffisante. De plus, il devra être efficace avec le spectre d'action le plus étroit possible pour ne pas sélectionner de germes résistants et être bien toléré avec une faible toxicité pour le patient.

Dans certaines situations bien établies avec un pronostic d'évolution simple et favorable, un traitement antibiotique probabiliste pourra être initié en se basant sur les traitements communément admis pour être régulièrement efficaces dans la situation en cause. Au contraire, dans d'autres cas où le risque de complication est avéré, le résultat de l'antibiogramme sera déterminant pour le choix de l'antibiotique afin d'être le plus efficace et le plus ciblé possible.

#### **1.1. PRINCIPALES CLASSES ANTIBIOTIQUES UTILISEES DANS LES INFECTIONS URINAIRES**

Les principales classes et molécules antibiotiques utilisées dans les IU sont les bêtalactamines et apparentés (céphalosporines, monobactames, pénèmes), les fluoroquinolones, la fosfomycine, l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), la nitrofurantoïne (NTF), les aminosides. Leurs caractéristiques et leurs principales propriétés sont détaillées dans le Tableau 4 suivant <sup>[57]</sup>.



| <u>Antibiotique</u>                                                                                                                                       | <u>Spectre d'action</u>                                                                                                                                                          | <u>Mécanisme d'action</u>                                                                                                                                                  | <u>Mécanisme de résistance</u>                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Bêtalactamines :</u></b><br>> Amoxicilline (+/- acide clavulanique)<br>> Pivmécillinam<br>> Cefixime<br>> Ceftriaxone<br>> Céftaxime<br>> Aztréonam | Très large                                                                                                                                                                       | > Inhibition de la synthèse du peptidoglycane<br>> Elles possèdent une activité bactéricide temps-dépendante<br>> Elimination urinaire sous forme active                   | > <u>Enzymes inactivatrices</u> : Pénicillinasés, céphalosporinasés, bêtalactamasés à spectre élargi, carbapénémases.<br>> Modification de la cible<br>> Hyperproduction de la cible<br>> Phénomène d'efflux |
| <b><u>Fluoroquinolones :</u></b><br>> Norfloxacin<br>> Ofloxacin<br>> Ciprofloxacine<br>> Lévofloxacine<br>> Loméfloxacine                                | > Gram positif<br>> Gram négatif                                                                                                                                                 | > Inhibition des étapes de réplication et de transcription de l'ADN<br>> Antibiotiques à activité bactéricide                                                              | > Baisse de la perméabilité de la paroi bactérienne<br>> Modification de la cible<br>> Phénomène d'efflux                                                                                                    |
| <b><u>Fosfomycine</u></b>                                                                                                                                 | > Gram positif (Hormis <i>S. saprophyticus</i> )<br>> Gram négatif                                                                                                               | > Inhibition de la synthèse du peptidoglycane avec la pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine transférase)<br>> Meilleure absorption digestive en combinaison avec le trométamol. | > <u>Défaut de transport</u> de l'antibiotique avec diminution du passage intracytoplasmique<br>> <u>Enzymes inactivatrices</u> : Glutathion transférases, hydrolases                                        |
| <b><u>Triméthoprim + Sulfaméthoxazole</u></b>                                                                                                             | Large, la plupart des bactéries infectieuses urinaires                                                                                                                           | Inhibition synergique d'enzymes nécessaires au métabolisme des purines.                                                                                                    | > Modification des enzymes cibles<br>> Hyperproduction des enzymes cibles<br>> Imperméabilité membranaire                                                                                                    |
| <b><u>Nitrofuranes :</u></b><br>> Nitrofurantoïne                                                                                                         | > Gram positif<br>> Gram négatif dont les entérobactéries<br>> Résistances habituelles de <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Providencia</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Altération de l'ADN après réduction du groupement -NO <sub>2</sub> par des réductases bactériennes                                                                         | Réduction de l'activité de la réductase bactérienne                                                                                                                                                          |
| <b><u>Aminosides :</u></b><br>> Amikacine<br>> Gentamicine<br>> Tobramycine                                                                               | Large mais inconstant (notamment sur les cocci tels streptocoques et entérocoques)                                                                                               | > Inhibition de la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome 30 S<br>> Activité bactéricide concentration-dépendante<br>> Voie injectable pour les IU  | > Enzymes inactivatrices<br>> Imperméabilité par modification du LPS et diminution des porines<br>> Modification de la cible<br>> Modification du ribosome                                                   |

**Tableau 4 : Principales classes et molécules antibiotiques utilisées dans les IU**

## 1.2. PROBLEME DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

L'introduction des antibiotiques a constitué un progrès médical très important dans la lutte contre les maladies infectieuses permettant de réduire fortement la mortalité liée à celles-ci. En contrepartie l'utilisation massive des ATB a rapidement été accompagnée par l'apparition de résistances bactériennes limitant petit à petit leur efficacité. C'est ainsi que depuis plusieurs années nous assistons à l'émergence de nouvelles maladies infectieuses (ou à la réémergence d'anciennes).

La montée des résistances bactériennes aux ATB est un phénomène mondial plus ou moins important pour chaque pays en fonction de son niveau de développement et donc de son utilisation des ATB. C'est un phénomène qui touche toutes les classes d'ATB et devient véritablement un problème de santé majeur pour les années futures.

### 1.2.1. DEFINITION DE L'ANTIBIORESISTANCE

[58]

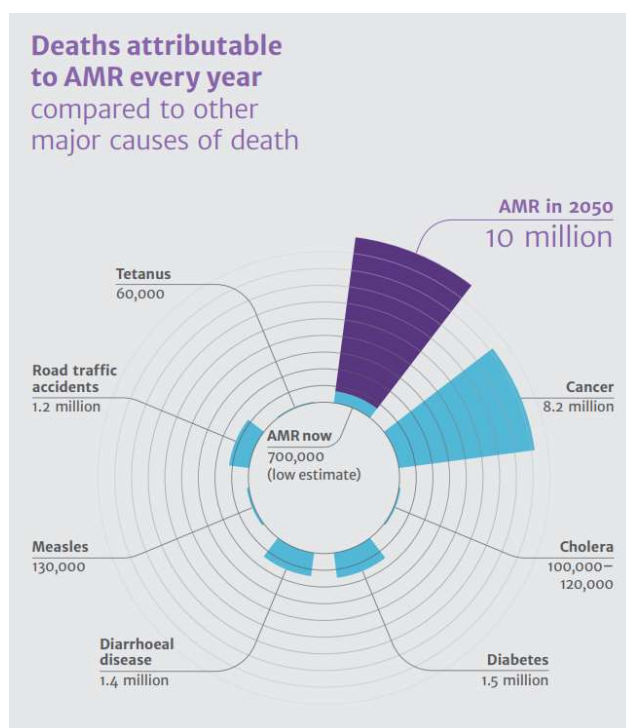
La notion d'antibiorésistance est basée sur la mesure de la concentration minimale inhibitrice ou CMI qui est la plus petite concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber, *in vitro*, la croissance d'une souche bactérienne. A partir de là, la notion de résistance aux antibiotiques peut être définie selon différents points de vue :

- pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace,
- pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice,
- pour le microbiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice,
- pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celle de la population normale.

### 1.2.2. DONNEES STATISTIQUES

La résistance aux antibiotiques engendrerait 25 000 décès annuels en Europe selon une estimation du Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) [59].

D'autres études montrent qu'en France, les résistances bactériennes se retrouvent chaque année chez plus de 150 000 patients et entraînent 12 000 décès [60]. Plus inquiétant encore, une étude britannique (Figure 13) a modélisé et estimé une progression fulgurante de ce phénomène d'ici 2050, si aucune amélioration ou découverte n'est apportée, avec 10 millions de décès annuels au niveau mondial, devenant la première cause de mortalité devant les cancers [61].



\*AMR : Antimicrobial Resistance

**Figure 13** : Evolution de l'impact des résistances bactériennes sur la mortalité mondiale [61]

Outre le bilan humain lourd, l'antibiorésistance représente également un risque financier très important puisqu'à l'échelle mondiale, le Groupe de la Banque Mondiale estime que les dépenses de santé pourraient augmenter dans une fourchette comprise entre 300 milliards et 1 000 milliards de dollars par an d'ici à 2050 avec une baisse du PIB mondial annuel de 1,1 à 3,8% dans le cas où l'antibiorésistance ne serait pas maîtrisée [62].

### 1.2.3. MECANISMES D'ACQUISITION DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Ce sont les bactéries, et non les hommes, qui deviennent résistantes aux antibiotiques, pouvant alors provoquer chez l'homme des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes.

Parmi les bactéries résistantes, on distingue les phénomènes de résistance naturelle et les phénomènes de résistance acquise. La résistance naturelle est une insensibilité à un antibiotique donné qui existe naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne car elle fait partie de son patrimoine génétique normal. La résistance acquise, quant à elle, est consécutive à des modifications de l'équipement génétique. Ces modifications génétiques peuvent avoir lieu par mutations chromosomiques d'un ou plusieurs gènes déjà présents ou plus fréquemment par l'acquisition de petits brins d'ADN transmis de bactéries en bactéries suivant plusieurs mécanismes <sup>[63]</sup>:

- par incorporation de segments d'ADN libres dans leur chromosome (phénomène de transformation),
- lors d'une infection par un bactériophage (phénomène de transduction),
- par contact direct entre bactéries avec transfert de gènes par l'intermédiaire de transposons ou de plasmides (phénomène de conjugaison).

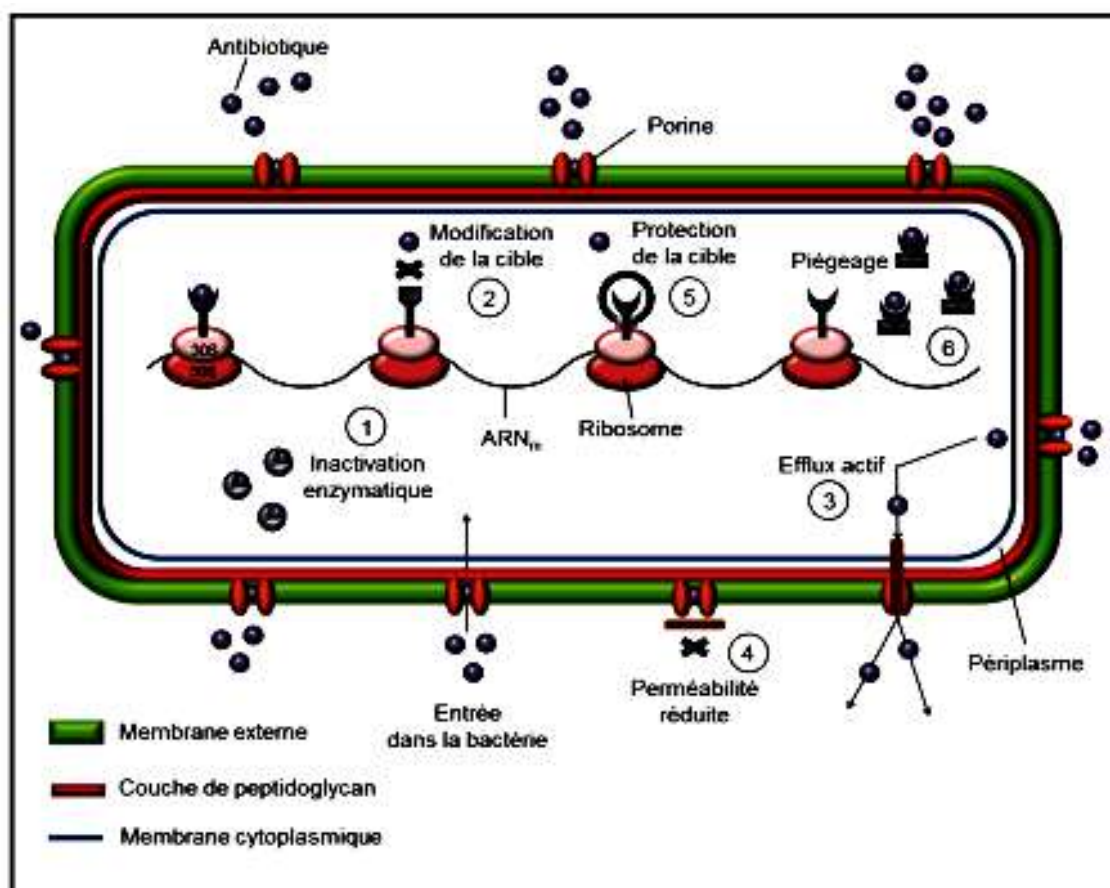
Cette acquisition génétique rend alors la souche concernée résistante à un ou plusieurs ATB donnés (on parle alors de multirésistance) alors que le reste de l'espèce y est toujours sensible <sup>[64]</sup>.

Quelle soit naturelle ou acquise, la résistance aux ATB peut faire intervenir un ou plusieurs mécanismes pour diminuer l'action toxique des ATB sur les bactéries (Figure 14). Parmi ces mécanismes, on distingue principalement <sup>[65-67]</sup>:

- la diminution de la perméabilité membranaire de la bactérie : un ATB est efficace s'il arrive à pénétrer dans la cellule bactérienne, ainsi tout facteur modifiant la perméabilité cellulaire est source de résistance ; ce mécanisme de résistance est essentiellement rencontré chez les bactéries Gram négatif,
- le phénomène d'efflux : c'est un mécanisme qui permet de rejeter l'ATB présent dans la cellule bactérienne vers l'extérieur par l'action de pompes moléculaires, l'empêchant ainsi d'atteindre sa cible ou d'être en concentration suffisante pour être toxique,
- la modification de la cible des antibiotiques : en modifiant ou remplaçant la cible précise de l'ATB, l'affinité de celui-ci pour sa cible est diminuée et son action réduite même à concentration suffisante,
- la production d'enzymes détruisant les antibiotiques : c'est un des principaux mécanismes de résistance ; les réactions biochimiques

catalysées par ces enzymes bactériennes inactivent l'ATB et peuvent s'effectuer à l'extérieur avant même que l'antibiotique pénètre dans la bactérie, comme à l'intérieur de celle-ci (on retrouve des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions ou encore des réactions d'addition d'un glutathion),

- la protection de la cible de l'antibiotique : la bactérie produit des protéines capables de se fixer sur les ribosomes (cibles des tétracyclines) et sur les topoisomérases (cibles des quinolones), créant ainsi un encombrement stérique empêchant la fixation de l'ATB et la diminution de son action,
- le piégeage de l'ATB : les bactéries vont surproduire la cible de l'ATB ou bien produire une cible leurre dans le but de diminuer la concentration d'ATB actif au niveau de la vraie cible.



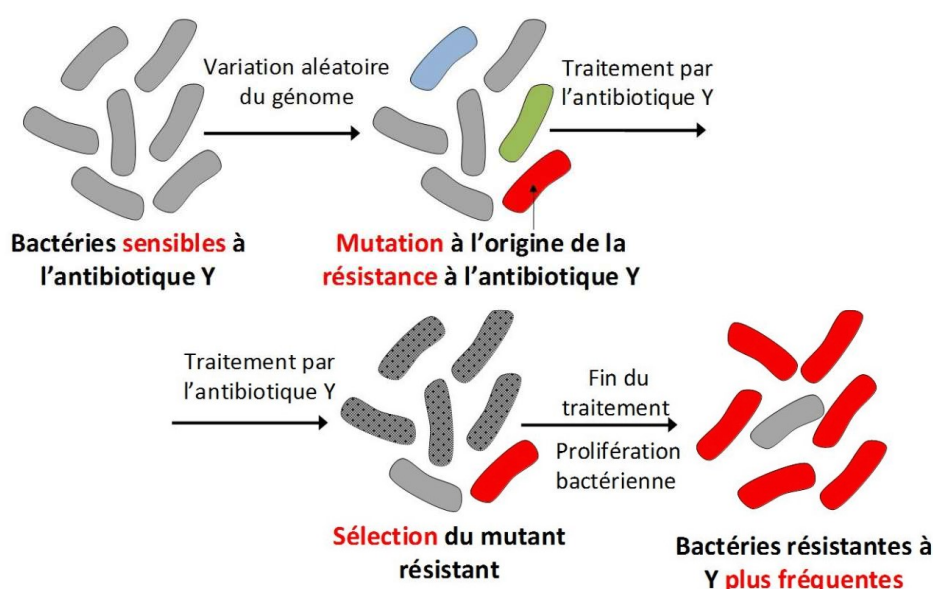
**1 : inactivation enzymatique de l'antibiotique, 2 : modification de la cible de l'antibiotique, 3 : efflux actif de l'antibiotique, 4 : perméabilité réduite, 5 : protection de la cible de l'antibiotique, 6 : piégeage de l'antibiotique.**

**Figure 14** : Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négatif [67]

#### 1.2.4. CAUSES DE L'AUGMENTATION DE L'ANTIBIORESISTANCE

L'augmentation de l'antibiorésistance est la conséquence de plusieurs facteurs comme la surconsommation d'antibiotiques en médecine humaine et en médecine vétérinaire, la propagation des ATB dans l'environnement, le tout dans un contexte où l'industrie pharmaceutique a globalement délaissé la recherche sur les ATB pendant de nombreuses années.

La surconsommation des ATB, les traitements inadaptés parfois probabilistes, ou encore l'automédication entraînent une pression de sélection (notamment au niveau de la flore digestive) qui favorise la propagation des souches résistantes (Figure 15) de plus en plus difficiles à traiter aboutissant à des souches multirésistantes (BMR) et parfois même à des souches toto-résistantes.



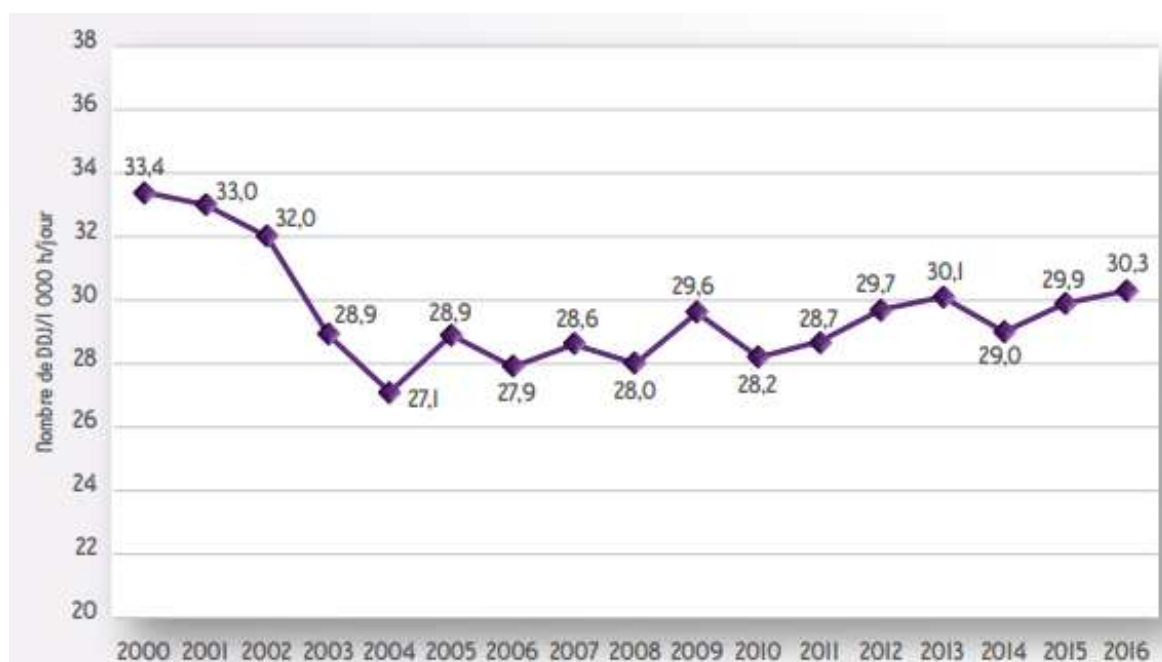
**Figure 15** : Sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques <sup>[68]</sup>

Cette surconsommation est notamment très présente en France puisqu'en 2016 selon l'ECDC, elle occupe le 3ème rang des plus gros consommateurs européens d'ATB en secteur de ville (Tableau 5), avec une consommation française moyenne de 30,3 DDJ/1 000 h/jour largement au-dessus des 21,9 DDJ/1 000 h/jour de moyenne en Europe <sup>[69]</sup>.

| Pays          | 2000        | 2002        | 2004        | 2006        | 2008        | 2010        | 2012        | 2014        | 2015        | 2016        |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Allemagne     | 13,6        | 12,7        | 13,0        | 13,6        | 14,5        | 14,9        | 14,9        | 14,6        | 14,3        | 14,1        |
| Belgique      | 25,3        | 23,8        | 22,7        | 24,2        | 27,7        | 28,4        | 29,8        | 28,4        | 29,3        | 27,5        |
| Bulgarie      | 20,2        | 17,3        | 16,4        | 18,1        | 20,6        | 18,2        | 18,5        | 21,2        | 21,4        | 19,8        |
| Chypre        | n.d.        | n.d.        | n.d.        | 31,9        | 33,7        | 31          | 29,7        | 26,1        | 31,1        | 33,0        |
| Espagne       | 19,0        | 18,0        | 18,5        | 18,7        | 19,7        | 20,3        | 20,9        | 21,6        | 22,2        | 23,0        |
| <b>France</b> | <b>33,4</b> | <b>32,0</b> | <b>27,1</b> | <b>27,9</b> | <b>28,0</b> | <b>28,2</b> | <b>29,7</b> | <b>29,0</b> | <b>29,9</b> | <b>30,3</b> |
| Grèce         | 31,7        | 32,8        | 33,0        | 41,1        | 45,2        | 39,4        | 31,9        | 34,0        | 36,1        | 36,3        |
| Italie        | 24,0        | 24,3        | 24,8        | 26,7        | 28,5        | 27,4        | 27,6        | 27,8        | 27,5        | 26,9        |
| Pays-Bas      | 9,8         | 9,8         | 9,7         | 10,8        | 11,2        | 11,2        | 11,3        | 10,6        | 10,7        | 10,4        |
| Pologne       | 22,6        | 21,4        | 19,1        | n.d.        | 20,7        | 21          | 19,8        | 22,8        | 26,2        | 24,0        |
| Royaume-Uni   | 14,3        | 14,8        | 15,0        | 15,3        | 17,0        | 18,6        | 20,1        | 20,9        | 20,1        | 19,6        |
| Suède         | 15,5        | 15,2        | 14,5        | 15,3        | 14,6        | 14,2        | 14,1        | 13,0        | 12,3        | 12,0        |

**Tableau 5** : La consommation d'antibiotiques en ville dans un panel représentatif de pays européens <sup>[69]</sup>

Selon l'ANSM, en 2013, la consommation d'ATB en France représentait 4% de la consommation de médicaments en nombre de boîtes. La consommation d'ATB en médecine de ville avait pourtant baissée entre 2000 et 2013 de 10,7%, laissant espérer une prise de conscience du problème mais a de nouveau augmenté de 5,6% entre 2011 et 2016 <sup>[70]</sup>, avec une croissance de 1,3% entre 2015 et 2016 <sup>[69]</sup> (Figure 16).

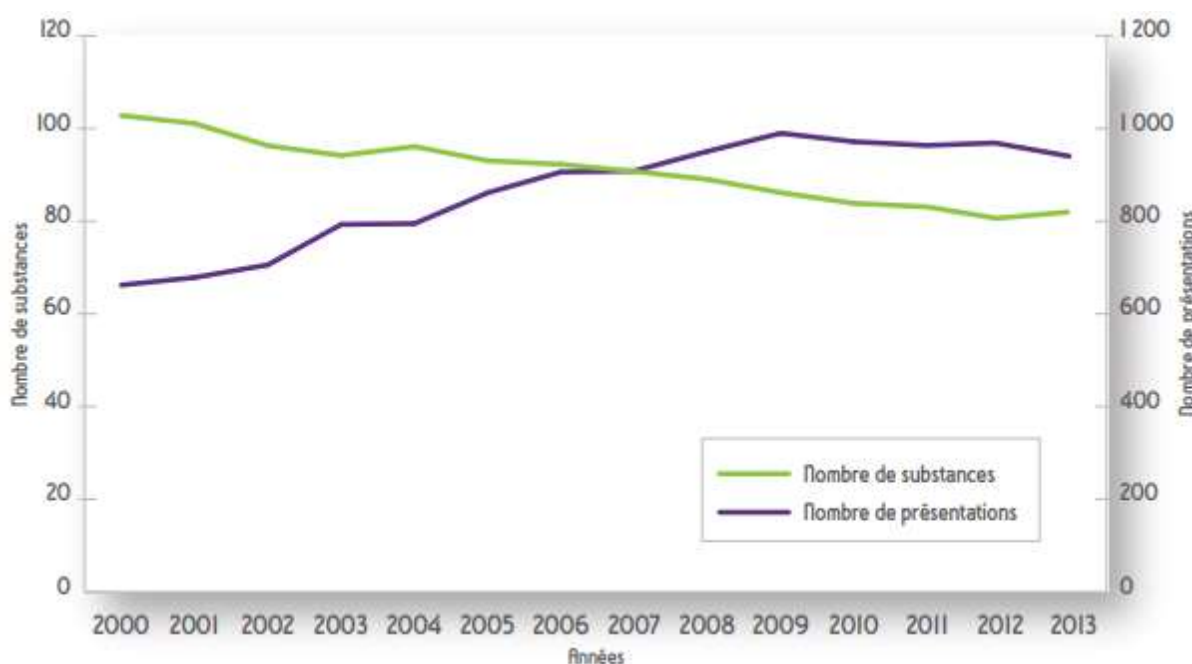


**Figure 16** : Évolution de la consommation d'antibiotiques en médecine de ville mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour entre 2000 et 2016 <sup>[69]</sup>



Seul point positif dans cette utilisation trop importante des ATB en France, on peut noter une très légère diminution de l'emploi des ATB dits "critiques" (ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes ou des ATB dits de "dernier recours" désignés par l'ANSM en 2013 et actualisés en 2015 <sup>[71]</sup>) passant de 36,5% en 2015 à 35% de la consommation totale d'antibiotiques en France en 2016.

En 2016, on peut également signaler l'apparition de trois nouvelles molécules ATB (le ceftolozane, le tédizolide, et la dalbavancine) réservées à l'usage hospitalier <sup>[69]</sup>. Bien qu'il ne s'agisse pas de nouvelles familles d'ATB, l'apparition de ces nouvelles molécules est encourageante dans un contexte d'appauvrissement thérapeutique puisqu'entre 2000 et 2013 le nombre de substances antibiotiques (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France a diminué de 20%, passant de 103 à 82 (Figure 17) <sup>[70]</sup>.



**Figure 17** : Evolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France <sup>[70]</sup>

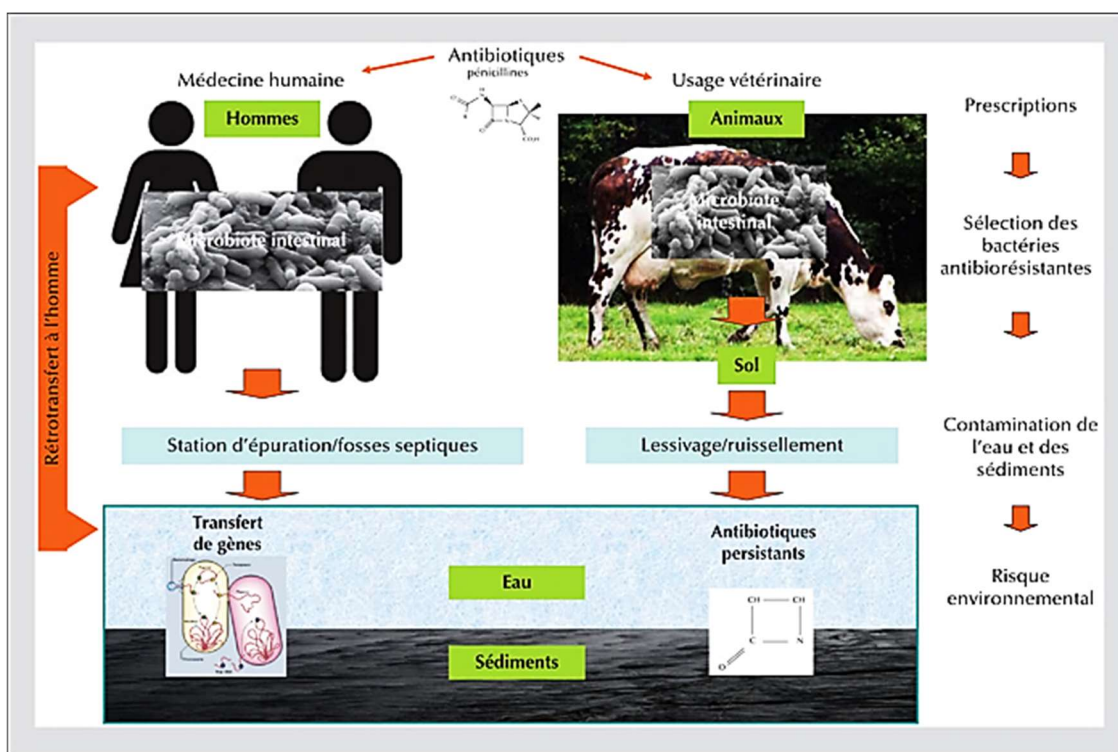
Même si la consommation humaine directe des ATB joue un rôle primordial, elle n'explique pas à elle seule l'augmentation des résistances bactériennes. En effet l'antibiorésistance est un phénomène universel qui implique des interactions entre les bactéries, les animaux notamment d'élevage, l'homme, l'environnement et l'utilisation des ATB.

On peut évoquer par exemple l'usage intensif des ATB vétérinaires à des fins productivistes avec un fort impact sur la propagation et l'amplification des résistances. Les ATB vétérinaires sélectionnent à l'instar des ATB humains, des bactéries



résistantes qui vont pouvoir se transmettre à l'homme par contact direct (zoonoses) ou par ingestion d'aliments d'origine animale contaminés (viande, lait...) [72].

Par ailleurs tout ATB consommé par l'homme ou l'animal se retrouve éliminé sous forme active ou métabolisée dans l'environnement avec pour conséquence une contamination de l'eau, des sols. Ces résidus d'ATB peuvent alors sélectionner des résistances dans le milieu où ils ont abouti, d'où la présence de bactéries résistantes dans les cours d'eau en aval des villes ou des élevages, voire dans les nappes phréatiques par exemple [73]. De même, malgré le respect des limites maximales de résidus (LMR) et des temps d'attente, on va retrouver des traces d'ATB ou de leurs métabolites dans les produits destinés à la consommation (viande, poisson, lait, ...) dès lors que l'on administre des ATB aux animaux d'élevage [72]. Tous ces résidus d'ATB pourraient également entrer en jeu dans la sélection des bactéries résistantes (Figure 18).



**Figure 18** : Propagation des bactéries résistantes [74]

### 1.2.5. ACTIONS PROGRAMMEES POUR LIMITER CE PHENOMENE

La lutte pour diminuer l'antibiorésistance est un enjeu majeur des politiques mondiales de santé. Elle doit s'organiser et se coordonner à tous les niveaux : santé humaine, animale, recherche et environnement.

Au niveau mondial, en mai 2015, l'organisation mondiale de la Santé (OMS), la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OIE (Office International des Epizooties) ont adopté un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [75] qui se compose de 5 points :

- sensibiliser le personnel de santé et le public,
- renforcer la surveillance et la recherche,
- prendre des mesures d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections,
- optimiser l'usage des antimicrobiens en santé humaine et animale, notamment en préservant les ATB critiques,
- soutenir des investissements durables pour la mise au point de nouveaux traitements, diagnostics ou vaccins.

En 2017, dans le cadre de son programme "One Health", l'OMS a publié sa première liste "d'agents pathogènes prioritaires" résistants aux antibiotiques (Figure 19) dans le but de surveiller l'évolution de leurs résistances et de promouvoir la recherche de nouveaux ATB pour les faire diminuer. L'OMS a ainsi identifié 12 familles de bactéries représentant les menaces infectieuses les plus préoccupantes pour la santé mondiale [76] .

#### **Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques**

##### **Priorité 1: CRITIQUE**

1. *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
2. *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
3. Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

##### **Priorité 2: ÉLEVÉE**

1. *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
2. *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicylline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
3. *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
4. *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
5. *Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones
6. *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

##### **Priorité 3: MOYENNE**

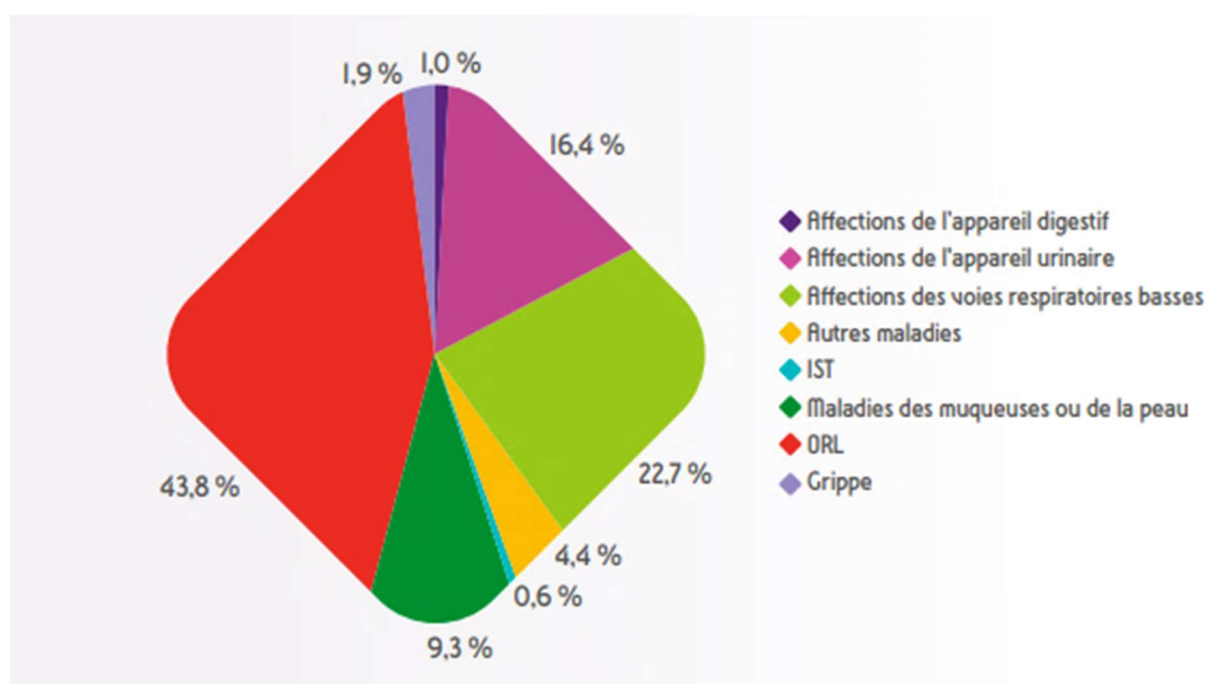
1. *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
2. *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
3. *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

**Figure 19** : Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires

En France, le plan européen a été adapté via une feuille de route interministérielle de novembre 2016 <sup>[77]</sup>, reprenant les mêmes grands axes et ayant pour but de diminuer la consommation d'antibiotiques de 25% d'ici 2018. En ce qui concerne l'usage vétérinaire des ATB, le plan Ecoantibio2 (2017-2021) a été mis en place dans le but d'améliorer encore les résultats encourageants obtenus par le 1er plan Ecoantibio (diminution de 21% de l'utilisation des ATB critiques entre 2014 et 2015) <sup>[78,79]</sup>.

#### 1.2.6. IMPACT DE L'ANTIBIORESISTANCE SUR LES INFECTIONS URINAIRES

En 2016, les IU représentent plus de 16% des prescriptions d'ATB en France en médecine de ville (Figure 20) <sup>[69]</sup>. L'antibiothérapie des IU participe donc à l'augmentation de l'antibiorésistance de par sa pression sélective mais en subit aussi les conséquences avec la perte d'efficacité de certaines classes d'ATB et l'émergence de souches uropathogènes plus difficiles à traiter.



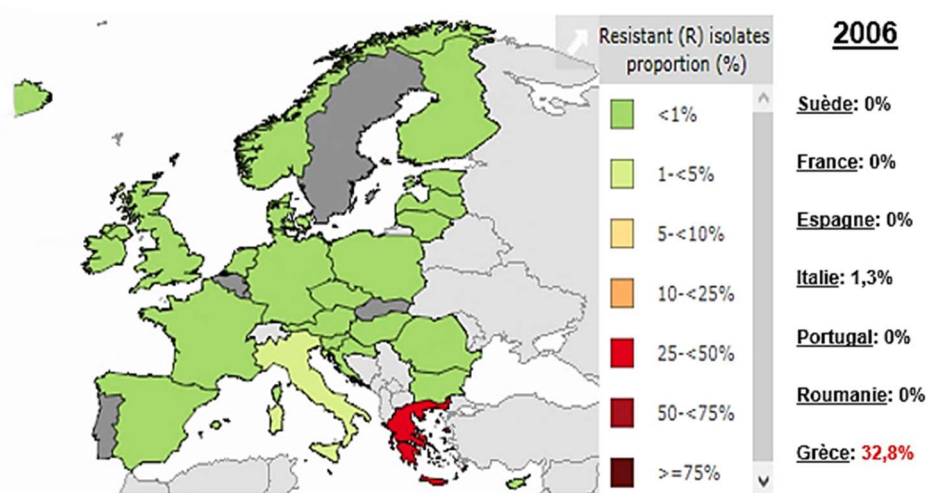
**Figure 20** : Motifs en pourcentage de prescription des antibiotiques en médecine de ville 2016 <sup>[69]</sup>

C'est ainsi que plusieurs familles d'ATB couramment utilisées dans les IU connaissent une montée des résistances à leur égard, parmi lesquelles les céphalosporines de 3ème génération et les fluoroquinolones pourtant très efficaces auparavant. Ceci est principalement dû à l'augmentation des résistances chez les

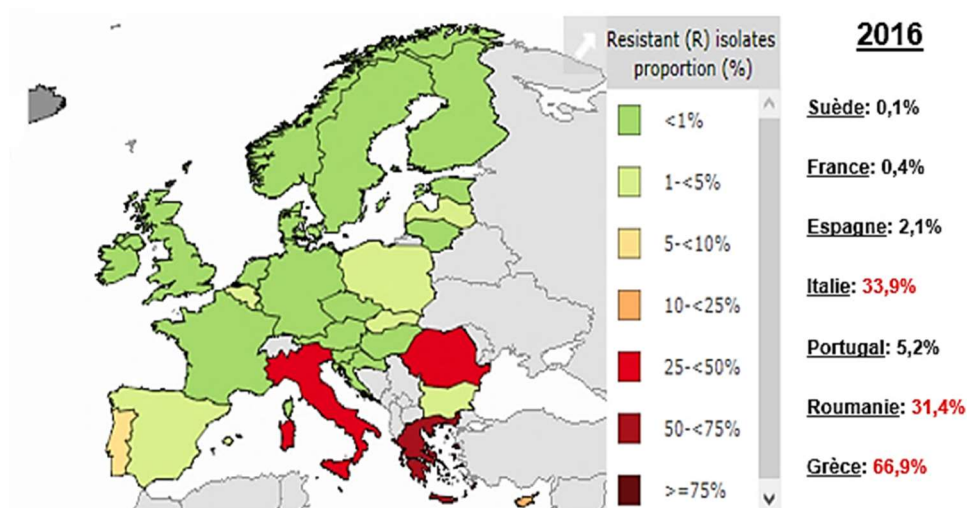
entérobactéries, principales causes d'IU, qui grâce à leur capacité à produire des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) sont capables d'inhiber la plupart des pénicillines. Elles présentent également souvent des phénomènes de co-résistance avec les fluoroquinolones, les aminosides, les tétracyclines ou le TMP-SMX, ce qui en fait des BMR particulièrement difficiles à traiter [80,81]. Selon une étude, les taux de co-résistance des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE) sont de 37,2% pour la ciprofloxacine, 52,3% pour le TMP-SMX et 27,4% pour la tobramycine et la gentamicine [80]. Ces taux sont très variables en fonction de plusieurs facteurs notamment géographiques.

Parmi ces EBLSE, on peut citer les espèces comme *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*, qui initialement retrouvées dans le milieu hospitalier, se propagent petit à petit dans le milieu communautaire. Concernant l'espèce *E. coli*, le réseau MedQual rapporte une production de BLSE par 3,2% des souches isolées en 2013 au sein des laboratoires participants. Ce pourcentage était de 1,4% en 2008 soit une progression de plus de 200% [81].

Autre phénomène inquiétant, l'apparition et la progression des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) qui deviennent insensibles aux carbapénèmes, souvent utilisés en dernier recours. Ces bactéries, notamment *Klebsiella pneumoniae*, deviennent particulièrement difficiles à traiter et aboutissent parfois à une impasse thérapeutique [82,83]. En France, leur proportion est encore faible en comparaison à d'autres pays comme la Grèce ou l'Italie où leur taux a explosé (Figure 21 et 22), mais leur progression est étroitement surveillée et constitue un enjeu majeur pour les prochaines années.



**Figure 21** : Proportion (%) de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes en 2006 [84]

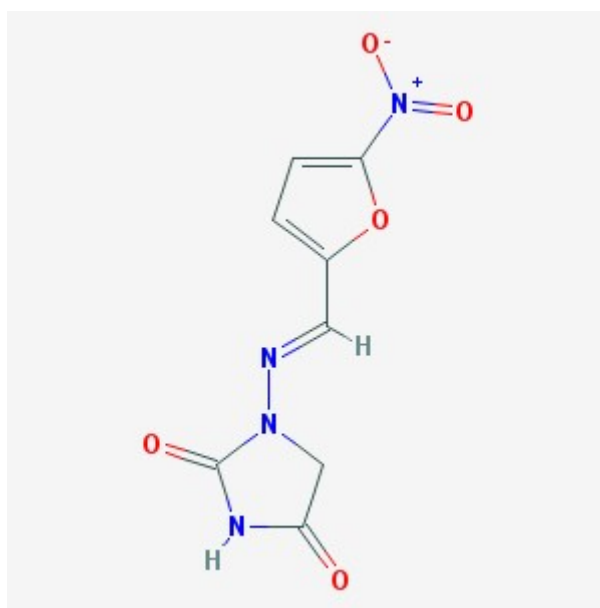


**Figure 22:** Proportion (%) de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes en 2016 <sup>[84]</sup>

Devant ces résistances croissantes, les possibilités thérapeutiques se restreignent et il devient impératif de préserver aux maximum certaines classes antibiotiques comme les fluoroquinolones <sup>[85]</sup> au profit d'antibiotiques moins inducteurs de résistances, quand le contexte y est favorable, comme la fosfomycine ou la nitrofurantoïne.

## 2. LA NITROFURANTOÏNE, UNE MOLECULE A PART

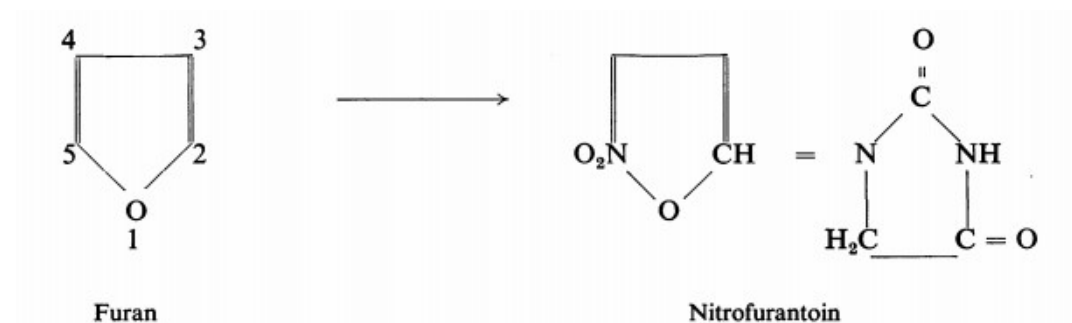
### 2.1. STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION



**Figure 23 :** Structure de la nitrofurantoïne <sup>[86]</sup>

De formule brute  $C_8H_6N_4O_5$  (Figure 23), la nitrofurantoïne est un antibiotique de synthèse dérivé des nitrofuranes commercialisé depuis le début des années 50 <sup>[87]</sup>. Une de ses dénominations chimiques communément admises est 1-[(E)-(5-nitrofuran-2-yl)methylideneamino]imidazolidine-2,4-dione <sup>[86]</sup>.

Il est obtenu par addition sur le noyau furane en position 5 d'un groupe nitro et ajout en position 2 d'une chaîne contenant l'hydantoïne (Figure 24) <sup>[88]</sup>.



**Figure 24** : Synthèse de la nitrofurantoïne à partir du noyau furane <sup>[88]</sup>

La nitrofurantoïne a été largement utilisée pour le traitement des infections des voies urinaires inférieures jusque dans les années 1970, lorsque le triméthoprime-sulfaméthoxazole et certaines nouvelles bêtalactamines sont devenus disponibles <sup>[89]</sup>.

La nitrofurantoïne est un acide faible avec un  $pK_a=7,2$  <sup>[90]</sup> dont l'activité est optimale en milieu acide <sup>[91]</sup>, ce qui est très généralement le cas dans l'urine.

Malgré son utilisation depuis une cinquantaine d'années, son mécanisme d'action est complexe et n'est pas encore totalement établi. Il est admis que l'intervention de flavoprotéines bactériennes (enzymes nitroréductases) sur la fonction  $-NO_2$  de la nitrofurantoïne lui confère son activité antibiotique dans les urines <sup>[92]</sup>. Cette réduction enzymatique de la molécule engendre la production de métabolites électrophiles hautement réactifs qui endommagent les protéines ribosomales ainsi que d'autres macromolécules, en particulier l'ADN. Cela provoque ainsi l'inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN, des protéines et de la paroi cellulaire ainsi que la dérégulation du métabolisme énergétique aérobie <sup>[93]</sup>. La multiplicité des cibles de cette molécule au niveau de la cellule bactérienne peut expliquer le faible taux de résistance existant malgré un très ancien et très large usage médical <sup>[93]</sup>.

La nitrofurantoïne possède un effet bactériostatique à faibles concentrations et un effet bactéricide à des concentrations plus élevées <sup>[94]</sup>. Après administration orale de nitrofurantoïne, seule sa concentration urinaire ainsi obtenue permet un usage



thérapeutique qui concerne le traitement des cystites. Ses faibles taux sanguins circulants et une mauvaise pénétration dans les tissus la rendent inapte à d'autres indications comme le traitement des infections urinaires hautes par exemple <sup>[94]</sup>.

## **2.2. PHARMACOCINETIQUE**

### **2.2.1. ABSORPTION**

Après administration orale, la nitrofurantoïne se caractérise par une absorption digestive rapide au niveau de l'intestin grêle favorisée par la prise d'aliments <sup>[95]</sup>. La taille des particules affecte également son absorption et sa biodisponibilité. Ainsi, la forme macrocristalline de la nitrofurantoïne est plus lentement absorbée dans le tractus gastro-intestinal et est excrétée plus lentement dans l'urine que dans la forme microcristalline <sup>[87]</sup>. En raison de l'absorption gastro-intestinale efficace de la nitrofurantoïne, l'effet sur la flore intestinale est minime <sup>[96]</sup>.

### **2.2.2. DISTRIBUTION**

Le pic plasmatique est atteint en 2h après absorption avec un taux faible proche de 0,72 mg/L aux doses thérapeutiques <sup>[97]</sup>. La nitrofurantoïne ne pénètre pas l'humeur aqueuse, le liquide céphalo-rachidien, les sécrétions prostatiques, le liquide amniotique ou le sérum du cordon ombilical aux concentrations thérapeutiques lorsqu'elle est administrée par voie parentérale chez l'homme <sup>[87]</sup>. Après absorption orale, à doses thérapeutiques, entre 20 à 60% de la nitrofurantoïne circulante est liée aux protéines plasmatiques sanguines <sup>[95]</sup>. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 20 à 30 minutes <sup>[95,98]</sup>. Ainsi à doses thérapeutiques, cette demi-vie est trop brève pour obtenir des concentrations plasmatiques suffisantes pour une activité antibactérienne systémique. L'administration par voie orale à des mères allaitantes se traduit par une concentration minimale de médicament dans le lait maternel <sup>[99]</sup>.

### **2.2.3. BIOTRANSFORMATION**

Environ, la moitié de la nitrofurantoïne absorbée est métabolisée dans le foie <sup>[95]</sup>.

#### 2.2.4. ELIMINATION

En présence d'une fonction rénale intacte, la demi-vie d'élimination plasmatique n'est que de 20 minutes <sup>[98]</sup>. La molécule est éliminée selon deux voies principales <sup>[95]</sup>:

- Environ la moitié est métabolisée par le foie puis excrétée en grande partie par voie intestinale,
- Environ 40% est excrétée sous forme inchangée active par le rein d'où son intérêt thérapeutique dans les infections urinaires de type cystites.

L'excrétion urinaire résulte de la filtration glomérulaire, de la sécrétion tubulaire et de la réabsorption tubulaire. La réabsorption tubulaire de la nitrofurantoïne dépend du pH, une alcalinisation des urines diminuant la réabsorption mais diminuant également son efficacité à partir des pH au-dessus de 6 <sup>[93,100]</sup>. Aux doses thérapeutiques, les concentrations urinaires maximales sont de 50 à 150 µg/ml durant les trois premières heures <sup>[95]</sup>.

Avec ces caractéristiques pharmacocinétiques, une insuffisance rénale marquée entraînera une élévation nette des concentrations sériques de nitrofurantoïne, et la demi-vie plasmatique pourra s'allonger jusqu'à 1 heure <sup>[101]</sup>. L'administration de nitrofurantoïne à des patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min est contre-indiquée, vu le risque d'accumulation sanguine avec risque d'effets indésirables graves tout en obtenant une perte d'efficacité par diminution des concentrations urinaires efficaces.

#### 2.2.5. INTERACTIONS

Malgré des études contradictoires <sup>[102]</sup>, il est recommandé de prendre la nitrofurantoïne à distance des antiacides (au moins 2 heures), notamment à ceux à base de trisilicate de magnésium pour éviter une diminution de l'absorption de la nitrofurantoïne <sup>[103]</sup>.

D'autres interactions ont été rapportées : l'administration simultanée de nitrofurantoïne réduit les effets des contraceptifs oraux, de l'acide nalidixique, réduit les taux sériques des anticonvulsivants comme la phénytoïne, alors que les uricosuriques comme le probénécide diminuent la clairance de la NTF et donc augmentent son risque de toxicité <sup>[104]</sup>.

Enfin de nombreux cas de modifications de l'INR avec augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés, mais il est difficile de savoir si la cause ne serait pas le contexte inflammatoire de l'infection plutôt que l'ATB lui-même <sup>[103]</sup>.



## 2.3. SPECTRE D'ACTION

### 2.3.1. GENERALITES

[101,105]

L'antibiotique agit principalement sur les espèces aérobies à Gram positif et négatif, et en particulier sur les principales espèces responsables des IU. Parmi les Gram négatif, on peut notamment citer *E. coli* majoritairement responsable des IU et parmi les Gram positif, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, ou encore les *Streptococcus* du groupe B.

D'autres espèces sont plus inconstamment sensibles avec une proportion possédant des résistances acquises supérieure à 10% comme par exemple *Klebsiella sp.* et *Enterobacter sp.*.

Enfin d'autres bactéries sont naturellement résistantes *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*.

Concernant les espèces sensibles, les concentrations critiques qui séparent les souches sensibles des souches résistantes sont recommandées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) <sup>[106]</sup> et sont représentées dans le Tableau 6.

| <u>Bactéries</u>                              | <u>CMI : Concentration minimale inhibitrice</u> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>        | S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l                      |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>2</sup>       | S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l                      |
| <i>Enterococcus spp.</i>                      | S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l                      |
| <i>Streptococcus</i> du groupe B <sup>3</sup> | S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l                      |

S = Sensible - R= Résistant - <sup>1</sup> Concentrations critiques définies pour *E. coli* - <sup>2</sup> Concentrations critiques définies pour *S. saprophyticus* - <sup>3</sup> Concentrations critiques définies pour *S. agalactiae* (streptocoques du Groupe B).

**Tableau 6** : Concentrations critiques recommandées par l'EUCAST

### 2.3.2. TAUX DE SENSIBILITE A TRAVERS DIFFERENTES ETUDES

De nombreuses études montrent que la NTF garde une forte activité sur la majorité des espèces bactériennes responsables des IUC contrairement à d'autres classes antibiotiques comme les quinolones, les pénicillines ou encore le TMP-SMX

pour qui les résistances ont tendance à augmenter. Ainsi l'étude ARES Study menée dans plusieurs pays montrait qu'en France entre 2003 et 2006, la NTF était active sur 91,5% des espèces uropathogènes et sur 97,3% des souches *E. coli* isolées [107]. Dans les autres pays faisant partie de l'étude, on notait des sensibilités d'*E. coli* à la NTF allant de 92,3% à 100% avec une moyenne 95,2% (Tableau 7) [108].

| Country         | Susceptibility (%) |      |      |      |      |     |      |     |     |      |      |     |      |   |      |      |     |      |      |   |      |      |     |     |      |     |     |
|-----------------|--------------------|------|------|------|------|-----|------|-----|-----|------|------|-----|------|---|------|------|-----|------|------|---|------|------|-----|-----|------|-----|-----|
|                 | AMP                |      |      | AMC  |      |     | MEC  |     |     | CFX  |      |     | NAL  |   |      | CIP  |     |      | SXT  |   |      | NIT  |     |     | FOS  |     |     |
|                 | S                  | I    | R    | S    | I    | R   | S    | I   | R   | S    | I    | R   | S    | I | R    | S    | I   | R    | S    | I | R    | S    | I   | R   | S    | I   | R   |
| Austria         | 43.5               | 8.2  | 48.3 | 93.5 | 4.9  | 1.6 | 100  | 0   | 0   | 77.4 | 21.0 | 1.6 | 91.9 | - | 8.1  | 98.4 | 0   | 1.6  | 71.0 | - | 29.0 | 100  | 0   | 0   | 100  | 0   | 0   |
| Brazil          | 37.7               | 5.9  | 56.4 | 79.8 | 14.7 | 5.5 | 94.8 | 1.3 | 3.9 | 74.5 | 22.1 | 3.4 | 75.4 | - | 24.6 | 89.2 | 0   | 10.8 | 54.5 | - | 45.5 | 94.3 | 3.3 | 2.4 | 97.1 | 2.1 | 0.8 |
| France          | 60.9               | 3.7  | 35.4 | 90.9 | 7.7  | 1.4 | 97.1 | 0.7 | 2.2 | 89.3 | 9.8  | 0.9 | 93.6 | - | 6.4  | 98.4 | 0.2 | 1.4  | 87.8 | - | 12.2 | 97.3 | 1.7 | 1.0 | 99.1 | 0.7 | 0.2 |
| Germany         | 59.2               | 5.9  | 34.9 | 88.6 | 10.2 | 1.2 | 97.6 | 1.2 | 1.2 | 93.0 | 6.6  | 0.4 | 90.5 | - | 9.5  | 96.3 | 0   | 3.7  | 74.1 | - | 25.9 | 92.5 | 5.0 | 2.5 | 98.0 | 1.2 | 0.8 |
| Hungary         | 32.7               | 3.8  | 63.5 | 51.9 | 38.5 | 9.6 | 96.2 | 0   | 3.8 | 73.0 | 25.1 | 1.9 | 67.3 | - | 32.7 | 96.2 | 0   | 3.8  | 59.6 | - | 40.4 | 98.1 | 1.9 | 0   | 100  | 0   | 0   |
| Italy           | 43.1               | 3.0  | 53.9 | 71.5 | 21.8 | 6.7 | 94.1 | 2.5 | 3.4 | 77.7 | 16.8 | 5.5 | 73.6 | - | 26.4 | 87.5 | 0.8 | 11.7 | 71.2 | - | 28.8 | 97.5 | 2.5 | 0   | 97.9 | 2.1 | 0   |
| Poland          | 40.0               | 20.0 | 40.0 | 86.7 | 10.0 | 3.3 | 97.8 | 1.1 | 1.1 | 81.1 | 16.7 | 2.2 | 84.4 | - | 15.6 | 93.4 | 0   | 6.6  | 80.0 | - | 20.0 | 92.3 | 3.3 | 4.4 | 98.9 | 1.1 | 0   |
| Russia          | 42.0               | 14.6 | 43.4 | 83.1 | 13.0 | 3.9 | 97.2 | 1.4 | 1.4 | 85.7 | 11.0 | 3.3 | 82.8 | - | 17.2 | 86.4 | 0.7 | 12.9 | 69.4 | - | 30.6 | 94.7 | 4.0 | 1.3 | 99.4 | 0.3 | 0.3 |
| Spain           | 35.3               | 4.7  | 60.0 | 80.9 | 14.9 | 4.2 | 94.1 | 1.7 | 4.2 | 78.6 | 19.4 | 2.0 | 73.4 | - | 26.6 | 89.3 | 0   | 10.7 | 66.2 | - | 33.8 | 94.1 | 3.7 | 2.2 | 97.2 | 1.6 | 1.2 |
| The Netherlands | 65.5               | 6.9  | 27.6 | 82.8 | 13.8 | 3.4 | 96.6 | 0   | 3.4 | 89.7 | 10.3 | 0   | 93.1 | - | 6.9  | 96.6 | 0   | 3.4  | 79.3 | - | 20.7 | 100  | 0   | 0   | 100  | 0   | 0   |

AMP, ampicillin; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; MEC, mecillinam; CFX, cefuroxime; NAL, nalidixic acid; CIP, ciprofloxacin; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; NIT, nitrofurantoin; FOS, fosfomycin; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

<sup>a</sup> Minimal inhibitory concentration (MIC) value for intermediate category does not exist.

**Tableau 7 : Sensibilité à divers agents antimicrobiens de 2315 *Escherichia coli* isolés dans différents pays [108]**

Ces sensibilités d'*E. coli* sont à mettre en rapport avec les bonnes sensibilités obtenues avec la fosfomycine, toujours supérieures à 97%, confirmant l'intérêt de ces 2 molécules dans le traitement des cystites même éventuellement en usage probabiliste.

Au contraire, on peut remarquer que pour les autres ATB étudiés, les sensibilités d'*E. coli* sont parfois beaucoup plus faibles avec :

- moins de 50% pour l'ampicilline dans 7 pays sur 10 avec une fourchette de 32,7 à 65,5%,
- moins de 85% pour l'amoxicilline/acide clavulanique dans 6 pays sur 10 avec une fourchette de 51,9 à 93,5%,
- moins de 85% pour la céfuroxime dans 6 pays sur 10 avec une fourchette de 74,5 à 93%,

- moins de 85% pour l'acide nalidixique dans 6 pays sur 10 avec une fourchette de 67,3 à 93,6%,
- moins de 85% pour le TMP-SMX dans 9 pays sur 10 avec une fourchette de 54,5 à 87,8%,
- Moins de 90% pour la ciprofloxacine dans 4 pays sur 10 avec une fourchette de 86,4 à 98,4%.

Par ailleurs, en France, dans un contexte où la proportion globale au niveau communautaire des souches d'*E. coli* à BLSE poursuit son augmentation comme le montre le tableau 8 d'après l'étude AFORCOPI-BIO 2011 (passant de 0% en 2000 à 3% en 2011) <sup>[109]</sup> et atteint 3,3% en 2013 <sup>[110]</sup>, la bonne efficacité de la NTF reste sur stable sur ces souches-là comme pour la fosfomycine en comparaison aux autres ATB.

|                                                                                    | 2000 | 2007 | 2008   | 2009   | 2010   | 2011 |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|------|--------|--------|--------|------|
| <b>Prévalence des BLSE chez les souches d'<i>E.coli</i> incluses dans l'étude.</b> | 0%   | 1%   | 0,98 % | 1,83 % | 2,34 % | 3 %  |

**Tableau 8** : Evolution de la prévalence des BLSE dans les IUC à *E. coli* <sup>[109]</sup>

Ainsi ces mêmes études montraient, un taux de sensibilité de *E. coli* à la NTF de 98,1% en 2011 avec une évolution positive de ce taux durant les 2 années précédentes (tableau 9) <sup>[109]</sup> et de 98,7% en 2013 (tableau 10) <sup>[110]</sup>.

| % sensibilité aux antibiotiques | 2011<br>(n=600) | 2010<br>(n = 598) | 2009<br>(n = 546) |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Amoxicilline                    | 54,8 %          | 54 %              | 57 %              |
| Amoxicilline + clavulanate      | 71,1 %          | 69 %              | 70,4 %            |
| Céfotaxime                      | 96 %            | 96,5 %            | 96,2 %            |
| Imipénème                       | 100 %           | 100 %             | 100 %             |
| Acide nalidixique               | 83,7 %          | 79 %              | 80 %              |
| Norfloxacine                    | 85,7 %          | 81 %              | 82 %              |
| Ciprofloxacine                  | 89,3 %          | 84,7 %            | 84,8 %            |
| Gentamicine                     | 97,1 %          | 94,5 %            | 94,9 %            |
| Cotrimoxazole                   | 76,5 %          | 76,6 %            | 76,1 %            |
| Furanes                         | 98,1 %          | 97,7 %            | 95,2 %            |
| Fosfomycine                     | 98,1 %          | 99,5 %            | 99,3 %            |

**Tableau 9** : Sensibilité globale aux antibiotiques : *E. coli* et IUC <sup>[109]</sup>

| Région                        | Nombre de souches | Pourcentage de BLSE+ [IC95%] | Pourcentage de non sensibilité [IC95%] |               |                  |                  |               |               |                        |
|-------------------------------|-------------------|------------------------------|----------------------------------------|---------------|------------------|------------------|---------------|---------------|------------------------|
|                               |                   |                              | Co-amoxiclav                           | Céfixime      | Ciprofloxacine   | Cotrimoxazole    | Furanes       | Fosfomycine   | ≥3 des 6 antibiotiques |
| Bretagne                      | 2 544             | 1,8 [1,3-2,4]                | 35,9 [34,1-37,8]                       | 4,6 [3,7-5,5] | 9,2 [8,1-10,3]   | 19,9 [18,4-21,5] | 0,8 [0,4-1,1] | 1,0 [0,6-1,4] | 6,0 [5,0-6,9]          |
| Normandie                     | 2 307             | 2,3 [1,7-2,9]                | 35,3 [33,3-37,2]                       | 4,9 [4,1-5,8] | 10,8 [9,6-12,1]  | 22,1 [20,4-23,8] | 1,2 [0,8-1,7] | 1,0 [0,6-1,4] | 6,7 [5,7-7,7]          |
| Auvergne-Rhône-Alpes          | 3 197             | 2,8 [2,2-3,4]                | 25,2 [23,7-26,7]                       | 5,6 [4,8-6,4] | 10,2 [9,1-11,2]  | 21,6 [20,2-23,0] | 1,5 [1,1-1,9] | 0,9 [0,6-1,2] | 5,9 [5,1-6,7]          |
| Grand-Est                     | 7 084             | 2,9 [2,5-3,3]                | 34,0 [32,9-35,1]                       | 3,9 [3,4-4,3] | 9,5 [8,9-10,2]   | 18,5 [17,6-19,4] | 1,1 [0,9-1,4] | 1,0 [0,7-1,2] | 5,0 [4,5-5,6]          |
| Pays de la Loire              | 10 088            | 2,9 [2,6-3,2]                | 36,4 [35,4-37,3]                       | 4,7 [4,2-5,2] | 9,0 [8,4-9,5]    | 19,4 [18,5-20,4] | 1,0 [0,8-1,3] | 1,2 [1,0-1,5] | 5,0 [4,5-5,5]          |
| Nouvelle Aquitaine            | 8 468             | 3,4 [3,0-3,8]                | 30,8 [29,8-31,8]                       | 5,0 [4,6-5,5] | 10,2 [9,5-10,8]  | 19,3 [18,5-20,1] | 1,2 [1,0-1,5] | 1,2 [1,0-1,5] | 5,7 [5,2-6,2]          |
| Occitanie                     | 4 920             | 3,5 [3,0-4,0]                | 36,3 [35,0-37,6]                       | 5,6 [5,0-6,3] | 11,4 [10,5-12,3] | 21,5 [20,3-22,6] | 1,9 [1,5-2,3] | 1,6 [1,2-1,9] | 7,3 [6,6-8,0]          |
| Hauts-de-France               | 4 488             | 3,8 [3,2-4,3]                | 31,6 [30,3-33,0]                       | 4,9 [4,2-5,7] | 11,7 [10,7-12,6] | 20,7 [19,5-21,8] | 1,7 [1,2-2,1] | 1,5 [1,1-1,9] | 6,0 [5,2-6,7]          |
| Centre-Val-de-Loire           | 530               | 4,2 [2,5-5,6]                | 30,7 [29,8-31,8]                       | 4,8 [2,9-6,7] | 9,2 [8,1-10,3]   | 19,9 [18,4-21,5] | 1,9 [0,7-3,1] | 1,0 [0,6-1,4] | 5,1 [3,2-7,0]          |
| Île-de-France                 | 5 506             | 4,2 [3,7-4,8]                | 35,5 [34,2-36,8]                       | 5,3 [4,7-5,9] | 12,0 [11,1-12,8] | 22,7 [21,6-23,8] | 0,8 [0,6-1,0] | 1,0 [0,7-1,2] | 7,3 [6,7-8,0]          |
| Provence-Alpes-Côte-d'Azur    | 2 331             | 5,1 [4,2-6,0]                | 38,2 [36,3-40,2]                       | 8,2 [7,0-9,4] | 15,9 [14,4-17,5] | 21,1 [19,5-22,8] | 1,7 [1,1-2,2] | 3,8 [3,1-4,6] | 10,2 [8,9-11,5]        |
| Total (moyenne)               | 51 463            | 3,3 [3,1-3,4]                | 33,9 [33,5-34,3]                       | 5,0 [4,8-5,2] | 10,5 [10,3-10,8] | 20,4 [20,0-20,7] | 1,3 [1,1-1,4] | 1,3 [1,2-1,4] | 6,2 [5,9-6,4]          |
| Différence entre les extrêmes | -                 | 3,5                          | 13,0                                   | 4,1           | 6,9              | 4,2              | 1,1           | 2,9           | 5,2                    |

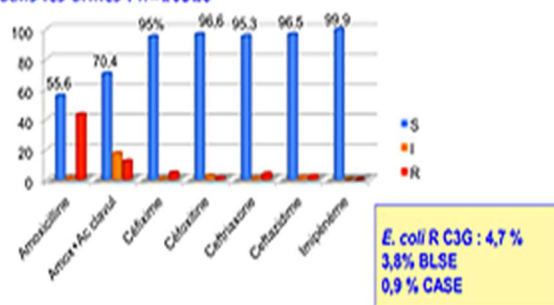
IC95% : intervalle de confiance à 95%.

**Tableau 10** : *Escherichia coli* isolé des urines : fréquence (%) de la résistance aux antibiotiques et de la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE+) selon la région, France, 2013 <sup>[110]</sup>

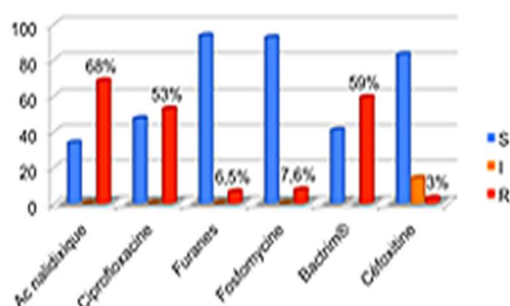
Ces résultats sont également retrouvés dans l'étude TRANSVILLE 2012 majoritairement menée sur des souches urinaires, avec 98,3% de sensibilité pour les souches *E. coli* communautaires (comprenant 3,8% d' *E. coli* BLSE) et avec 93,5% de sensibilité sur les souches à BLSE en général et 91% de sensibilité sur l'addition des souches à BLSE, des souches résistantes à l'acide nalidixique et des souches résistantes au TMP-SMX (Tableau 11) <sup>[111]</sup>.

• 16 650 souches de *E. coli* (98% isolées d'urines)

*E. coli* dans les urines : n=16328

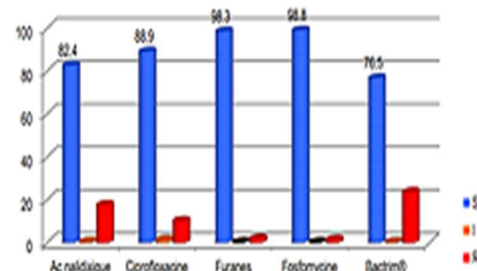


• Souches BLSE, n=621

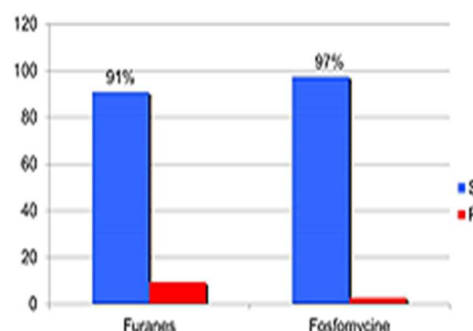


• 16 650 souches de *E. coli* (98% isolées d'urines)

*E. coli* dans les urines : n=16328

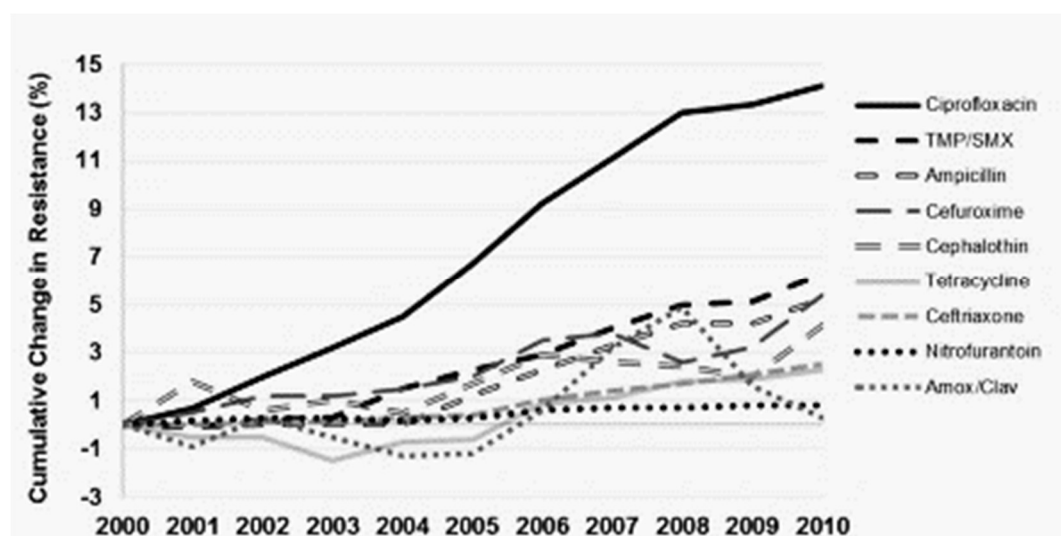


• Souches BLSE, NAL R, Bactrim R (n= 216)



**Tableau 11** : Résultats de l'étude TRANSVILLE 2012 [111]

Au niveau international, on peut citer l'étude menée aux Etats-Unis entre 2000 et 2010 utilisant The Surveillance Network (TSN) qui conclut sensiblement aux mêmes résultats avec des variations des résistances d'*E. coli* faibles pour la NTF (0,8% à 1,6%) et plus importantes pour la ceftriaxone (0,2% à 2,3%), pour le TMP-SMX (17,9% à 24,2%) et surtout pour la ciprofloxacine (3% à 17,1%) (Figure 25) [112].



**Figure 25** : Evolution des résistances aux ATB entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis [112]

Toutes ces études montrent de meilleurs taux de sensibilités des souches uropathogènes vis à vis de la NTF en comparaison notamment avec l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique, les quinolones et le TMP-SMX. Il paraît donc important d'épargner le plus possible les autres classes ATB en leur préférant la NTF ou la fosfomycine peu inductrices de résistances quand le contexte s'y prête.

### 2.3.3. MECANISMES DE RESISTANCE

Malgré de bons taux de sensibilité, et outre les résistances naturelles de certaines souches comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, ou encore *Providencia stuartii*, il existe également des résistances acquises à la NTF. Globalement, ces résistances acquises restent minimales même après une utilisation intensive de ce médicament. Cela peut être lié au fait que la NTF a de multiples mécanismes d'action, ce qui oblige les bactéries à subir plus d'une mutation pour devenir résistantes <sup>[113]</sup>.

Ces résistances, notamment chez les entérobactéries productrices de BLSE restent à des taux assez faibles et stables dans les pays occidentaux, mais on peut observer des taux bien plus importants dans d'autres pays où l'utilisation de la NTF est plus systématique, du fait de son bas coût. Par exemple, différentes études montrent des taux de résistances à la NTF parmi des souches uropathogènes allant de 8,3% en Afrique du Sud en 2013 <sup>[114]</sup>, à 10,1% au Sénégal en 2007 <sup>[115]</sup> et même jusqu'à 34,3% en Inde en 2008 <sup>[116]</sup>.

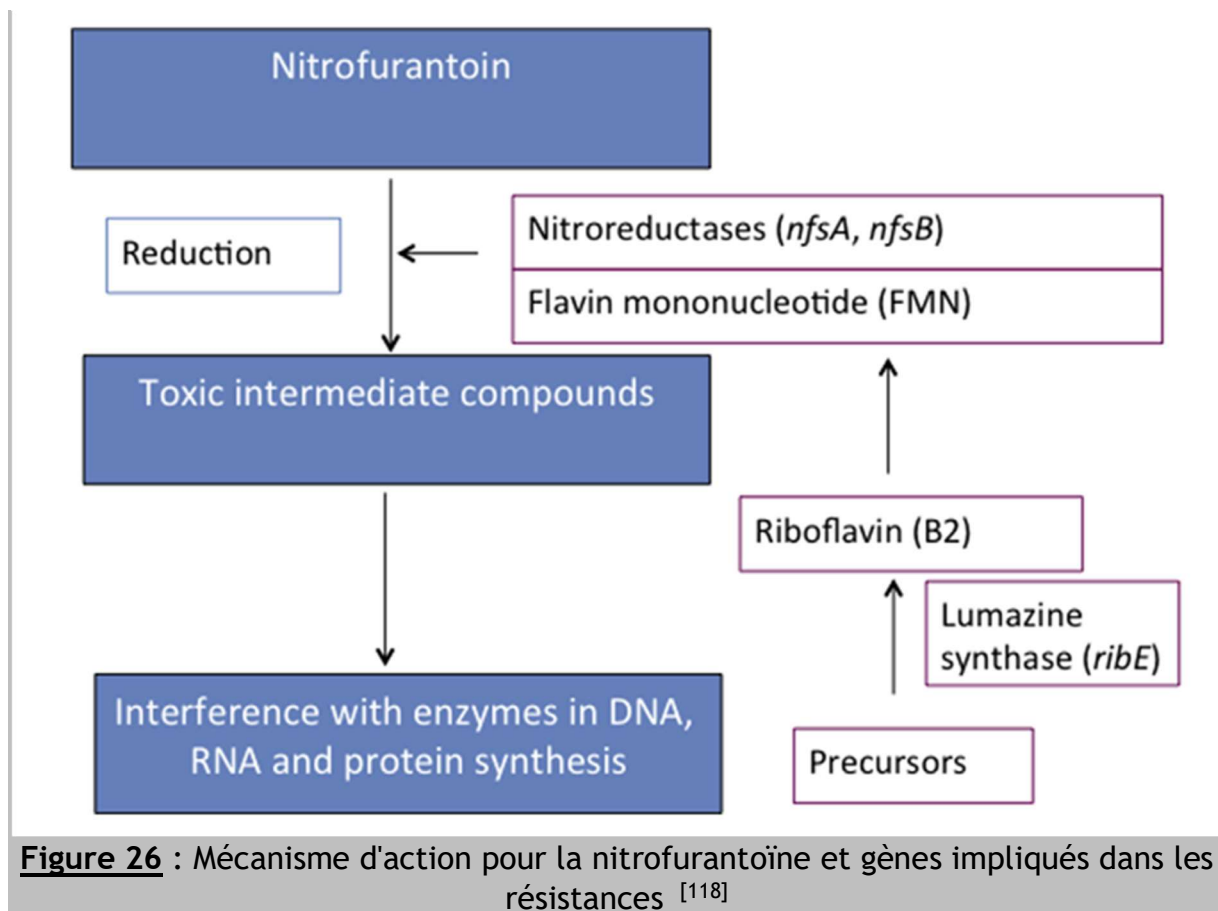
L'acquisition de ces résistances chez *E. coli* implique les mutations des gènes *nfsA* et/ou *nfsB* (nitrofurantoin sensitivity gene A et B) qui codent spécifiquement pour les nitroréductases faisant partie du groupe 1 des nitroréductases c'est à dire celles insensibles à l'oxygène. Ces mutations diminuent la capacité réductrice de la bactérie et donc entravent la réduction de la NTF en empêchant la formation de composés intermédiaires toxiques pour la bactérie.

Cette résistance est d'autant plus importante si plusieurs gènes codant pour des nitroréductases sont mutés. Mais paradoxalement, les mutants isolés présentent un taux de croissance plus faible, ainsi qu'une plus faible capacité à s'établir dans la vessie où un uropathogène doit croître assez rapidement pour se maintenir et ne pas être évacué, du fait des séquences remplissage-vidange <sup>[117,118]</sup>. Cette faible croissance relative des souches mutantes explique aussi le fait que la résistance à la NTF ne puisse pas se propager et reste assez faible.



Il existerait 2 autres mécanismes de résistance découverts plus récemment :

- une mutation par délétion du gène *ribE* codant pour la lumazine synthase nécessaire à la biosynthèse de riboflavines (cette mutation n'a pas encore été observée cliniquement mais seulement *in vitro*) (Figure 26) [118],
- l'apparition du gène *oqxAB* à médiation plasmidique codant pour des pompes d'efflux, a également été associée à des niveaux cliniquement significatifs de résistance à la NTF [119].



Quoiqu'il en soit, bien qu'elles existent, les résistances acquises à la NTF restent stables à des niveaux relativement faibles dans les pays occidentaux. On peut expliquer ceci par le fait que la molécule a des indications limitées, des modes d'actions complexes et variés avec très peu d'effets collatéraux sur le microbiote intestinal, et qu'il existe une grande diversité génétique des rares isolats résistants.

## **2.4. INDICATIONS ET POSOLOGIES**

[1,103]

D'après les dernières recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en mai 2016, la nitrofurantoïne est indiquée dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles, chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale (Annexe 1).

Une exception est possible en cas de traitement à débiter d'urgence, ou en cas d'antécédent connu de cystites récidivantes dues à des BMR.

Du fait de sa pharmacocinétique avec une demi-vie plasmatique courte, la dose journalière de nitrofurantoïne doit être répartie en 3 prises. La durée du traitement doit être de 5 à 7 jours et ne doit pas dépasser 7 jours.

En France, la posologie recommandée est :

- Chez la femme adulte : 300 mg soit 6 gélules réparties en 3 prises journalières,
- Chez l'adolescente et la petite fille de plus de 6 ans : 5 à 7 mg/kg/jour réparties en 3 prises journalières, sans dépasser la posologie adulte de 300 mg/jour.

## **2.5. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Il existe plusieurs contre-indications formelles à l'usage de la nitrofurantoïne mais également plusieurs précautions d'emploi qui peuvent être assimilées à des contre-indications au vu des dernières recommandations de l'ANSM.

L'emploi de la nitrofurantoïne via la spécialité FURADANTINE® 50 mg est contre-indiqué en cas de <sup>[103]</sup> :

- hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane,
- insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 45 ml/mn),
- traitement prophylactique (continu ou intermittent) par la nitrofurantoïne,
- traitement curatif prolongé par la nitrofurantoïne,
- déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD),



- chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque),
- chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.

Au-delà de ces contre-indications et au vu d'importants risques d'effets secondaires, il est nécessaire que les précautions d'emplois suivantes soient respectées.

Le traitement par nitrofurantoïne n'est pas adapté aux infections urinaires chez l'homme, car la diffusion prostatique du médicament est trop faible pour y atteindre des concentrations suffisantes [57,120,121].

La nitrofurantoïne ne doit pas être utilisée en traitement curatif des cystites pour une durée excédant 7 jours et certaines recommandations préconisent même de limiter son utilisation à 4 cures par an espacées de 3 mois [122].

Dans le cas général, le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation du rapport bénéfice-risque et ne sera débuté qu'après documentation microbiologique via un ECBU de l'épisode infectieux en cours. Toutefois, selon les recommandations en vigueur, dans certaines situations où le traitement ne peut être différé, on peut utiliser la nitrofurantoïne en traitement curatif probabiliste (cas de patientes très symptomatiques et/ou ayant déjà présenté une cystite évoluant vers une PNA ou des cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes, ou encore en cas de présence de facteurs de comorbidité comme l'immunodépression).

Une surveillance particulière doit être appliquée chez les personnes de plus de 65 ans et chez les personnes pouvant présenter une altération de la fonction rénale (due à l'âge ou à une pathologie) et qui de fait, sont plus susceptibles de développer des effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves.

A un degré moindre, il faut tenir compte de la présence dans la spécialité FURADANTINE® d'excipients à effet notoire comme :

- le lactose : son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares),
- l'amidon de blé : son utilisation est possible en cas de maladie cœliaque, les traces de gluten étant très minimes et sans danger dans l'amidon de blé [103].

Par ailleurs, il est à noter que ce médicament peut être utilisée chez la femme enceinte car aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour dans les nombreuses données publiées [123]. Il est néanmoins préférable d'utiliser ce médicament conformément aux recommandations de la SPILF 2015 [85] qu'après avoir écarté les autres options disponibles:

- en 5<sup>ème</sup> intention en cas de colonisation urinaire gravidique,
- en 3<sup>ème</sup> intention en traitement probabiliste en cas de cystite aiguë gravidique puis en 4<sup>ème</sup> intention après réévaluation selon l'antibiogramme.

D'autres sources préconisent de ne pas utiliser la nitrofurantoïne à partir de la 38<sup>ème</sup> semaine de grossesse en raison du risque d'anémie hémolytique possible pour le fœtus [101,122].

L'allaitement est également possible si l'enfant a plus d'un mois car la quantité de nitrofurantoïne ingérée via le lait reste faible (l'enfant reçoit entre 6 et 7% de la dose maternelle (en mg/kg) selon les sources [123,124]) et aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par nitrofurantoïne. L'allaitement n'est en revanche pas possible si l'enfant est à risque de déficit en G6PD [103,123,125].

## **2.6. EFFETS INDESIRABLES**

### **2.6.1. GENERALITES**

Globalement la nitrofurantoïne est un médicament relativement sûr. Une étude datant de 1971 estimait à 9,2% la proportion de patients traités par la nitrofurantoïne ayant eu des effets indésirables suffisants pour devoir arrêter le traitement (les réactions toxiques représentaient 5,1% et les réactions allergiques 4,1%) [126]. Une autre étude plus récente de 2015 recensant tous les essais cliniques contrôlés chez l'homme recevant moins de 14 jours de traitement et réalisés entre 1946 à 2014 révélait 5% à 16% d'effets indésirables modérés, réversibles, majoritairement gastro-intestinaux [127]. Parmi ces effets indésirables, on peut notamment citer [103] :

- les affections gastro-intestinales : ce sont les plus fréquentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), elles sont liées à la dose, il s'agit de nausées, vomissements, anorexie apparaissant habituellement pendant la première semaine de traitement ; douleurs abdominales, saignements gastro-intestinaux et

diarrhée se produisent moins fréquemment ; ces effets atténués par la prise simultanée de nourriture [87,97],

- les affections du système immunitaire : fréquentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), il s'agit de réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), de l'angioœdème, de manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires,
- les affections hématologiques : rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), il s'agit de leucopénies et de thrombopénies mais aussi d'anémies hémolytiques chez les patients présentant un déficit en G6PD,
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané : rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), il s'agit de rashes cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson,
- à un degré moindre : la NTF peut donner une coloration brune des urines.

Par ailleurs, on sait depuis longtemps que la nitrofurantoïne expose à des effets secondaires très graves, mais semblant exceptionnels, essentiellement neurologiques, pulmonaires et hépatiques [102].

### 2.6.2. EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES

Les atteintes neurologiques se manifestent de plusieurs façons plus ou moins graves. On retrouve des effets neurologiques sous NTF tels que des maux de tête, des vertiges, des dépressions, des troubles confusionnels, des hallucinations, des troubles schizophréniques, des troubles de l'élocution, de la somnolence, des troubles de la vision ou de l'ouïe, des tremblements ou encore de l'agitation [128]. Mais ce sont surtout les névrites périphériques qui représentent les plus graves effets neurotoxiques de la NTF. Elles surviennent en général chez des patients insuffisants rénaux ou chez les personnes âgées avec une montée toxique des taux sériques de la NTF pouvant être fatale. La progression de ces polynévrites cesse en général à l'arrêt du traitement et elles peuvent même régresser mais cela dépendra de l'importance de l'atteinte. Ces atteintes demeurent rares, il a été estimé à 0,0007% l'incidence de ces névrites périphériques sous NTF [102].

### 2.6.3. EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES

Les atteintes hépatiques dues à la prise de NTF sont également rares, estimées entre 0,0003% [102] et 0,035% [129]. Elles peuvent être aiguës ou chroniques et dans

les 2 cas peuvent aboutir à des formes graves. Les formes aiguës peuvent aller de la simple perturbation des enzymes hépatiques, aux hépatites cholestatiques et jusqu'aux atteintes hépatocellulaires. Les hépatites chroniques sont rencontrées chez les patients ayant reçu un long traitement par NTF. Généralement les atteintes hépatiques régressent à l'arrêt du traitement mais peuvent aussi s'avérer très graves (cirrhose) et nécessiter une transplantation sous peine d'être fatales. Le risque de développer ces effets indésirables augmenterait avec l'âge <sup>[130]</sup> et il semblerait que certaines de ces atteintes aient des origines auto-immunes plutôt que toxiques <sup>[101,131,132]</sup>.

#### **2.6.4. EFFETS INDESIRABLES PULMONAIRES**

Les atteintes pulmonaires suite à un traitement par NTF sont rares et se retrouvent dans environ 0,001% des cas <sup>[102]</sup>, mais certaines études montrent tout de même des taux plus élevés avec des effets pulmonaires représentant de 2 à 5% de tous les effets indésirables, comme au Royaume-Uni, Suède et Hollande <sup>[128]</sup>. On distingue les formes aiguës et subaiguës des formes chroniques. Ce sont des réactions indésirables potentiellement graves, voire fatales <sup>[133]</sup>. Une étude de 1966 à 1976 a estimé la mortalité à 0,5% pour les formes aiguës et 8% pour les formes chroniques <sup>[134]</sup>. Au niveau pulmonaire, les formes aiguës provoquent principalement des pneumopathies interstitielles et des épanchements pleuraux alors que les formes chroniques entraînent des pneumopathies et fibroses interstitielles <sup>[135]</sup>.

Les formes aiguës et subaiguës touchent généralement des femmes âgées de 40 à 50 ans avec une incidence estimée à moins de 1% <sup>[136]</sup>. La présentation aiguë se caractérise par une toux sèche, une dyspnée, de la fièvre, des douleurs thoraciques, des éruptions maculo-papuleuses, des arthralgies et de la fatigue, le plus souvent avec une éosinophilie périphérique, ce qui fait penser à une possible origine d'hypersensibilité allergique <sup>[137]</sup>. Les formes aiguës surviennent dans les traitements courts par nitrofurantoïne dans les 8 à 9 premiers jours dans 8% des cas ou sinon dans un délai d'un mois. Cette période est beaucoup plus courte (dans les 24 heures) lors des utilisations ultérieures de la NTF <sup>[134]</sup>.

Les formes subaiguës sont plus sournoises et se retrouvent chez les patients ayant reçu des traitements de NTF pendant 1 à 6 mois.

Les réactions pulmonaires chroniques sont d'apparition insidieuse compliquant fortement le diagnostic. Elles sont 10 à 20 fois moins fréquentes et concernent principalement des personnes âgées, ayant reçu une thérapie par NTF pendant 6 mois

ou plus. Les patients présentent une dyspnée avec une toux persistante et peuvent développer une atteinte pulmonaire interstitielle et une fibrose pulmonaire. Ces formes chroniques seraient plutôt liées à la toxicité de la NTF via ces métabolites. L'arrêt du médicament entraîne le plus souvent une amélioration suffisante mais les dommages persistants sont fréquents avec les réactions chroniques [136,138,139].

#### 2.6.5. ÉTUDE FRANÇAISE DE PHARMACOVIGILANCE

[140]

En mai 2011, la commission nationale de pharmacovigilance (CNVP) a publié un rapport sur les effets indésirables de la nitrofurantoïne compilés depuis 1985 en France dans les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et par les laboratoires exploitant des médicaments à base de nitrofurantoïne. Les résultats montrent bien l'existence d'atteintes pouvant être aiguës ou chroniques et parfois graves au niveau hépatique et pulmonaire ainsi que des manifestations d'hypersensibilité, conformément à ce que l'on rencontre dans la littérature internationale avec les mêmes conséquences et la même réversibilité inconstante. Ce rapport a ensuite estimé le taux de notification de ces atteintes entre 2005 et 2010 en fonction de la durée de traitement. Ces données sont présentées dans le tableau 12 : elles montrent une relation évidente entre le nombre de cas de ces effets indésirables et la durée de traitement par NTF avec une forte augmentation pour les traitements de plus d'un mois et de plus de 4 mois. Par ailleurs, cette étude montre également une relation directe entre l'âge des patients et la survenue d'effets hépatiques ou pulmonaires avec 2 fois plus d'atteintes chez les personnes de plus de 65 ans quel que soit la durée de traitement, ceci étant dû à l'altération progressive de la fonction rénale chez les personnes âgées.

| Type d'atteinte                                                                                          | Taux de notification               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Atteintes hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité (12,7 cas/an en moyenne)                         | 1 cas pour 20 551 prescriptions    |
| Atteintes hépatiques (3,8 cas/an en moyenne)                                                             | 1 cas pour 68 684 prescriptions    |
| Atteintes pulmonaires (5,3 cas/an en moyenne)                                                            | 1 cas pour 49 245 prescriptions    |
| <b>Durée de traitement</b>                                                                               |                                    |
| Atteintes hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité avec traitement < 1 mois (9,5 cas/an en moyenne) | 1 cas pour 24 800 prescriptions    |
| Atteintes hépatiques ou pulmonaires avec traitement > 1 mois (3,3 cas/an en moyenne)                     | 1 cas pour 7 666 prescriptions     |
| Atteintes chroniques pulmonaires ou hépatiques avec traitement > 4 mois (2,9 cas/an en moyenne)          | 1 cas pour 517 à 862 prescriptions |

**Tableau 12** : Taux de notification de atteintes hépatiques et pulmonaires entre 2005 et 2010

A la suite de cette étude, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNVP) a proposé de modifier l'AMM des médicaments à base de NTF en supprimant la possibilité de l'utiliser en prophylaxie et en traitement prolongés continus ou intermittents notamment par l'intermédiaire de renouvellements d'ordonnances. Elle a préconisé par ailleurs une modification des rubriques "Mises en garde et précautions d'emploi" et "Effets indésirables" du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le but d'une meilleure prévention, détection et prise en charge de ces effets indésirables. Ainsi, dès lors, si au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes développent des signes d'atteinte pulmonaire (notamment toux, gêne respiratoire), d'atteinte hépatique (notamment nausées, ictère, démangeaisons, tendance au saignement, troubles de la conscience ou de la vigilance), et/ou de symptômes d'hypersensibilité, elles doivent arrêter immédiatement le traitement et bénéficier rapidement d'une prise en charge adaptée.

La CNVP a également confirmé l'intérêt thérapeutique de la NTF parmi les antibiotiques mais a préconisé un meilleur suivi annuel des cas de toxicité hépatique et pulmonaire survenus en France et la réalisation d'études des prescriptions visant à suivre l'évolution des pratiques d'utilisation de la nitrofurantoïne, ce qui donnera lieu à d'autres communiqués de l'ASNM par la suite.

## **2.7. INTERETS ET INCONVENIENTS DE LA NITROFURANTOÏNE**

La progression des résistances aux antibiotiques et le déclin du nombre de nouveaux antibiotiques développés ont conduit à un intérêt croissant pour le traitement des infections urinaires bactériennes par la nitrofurantoïne en raison de son efficacité et de son profil de résistance resté pratiquement inchangé depuis sa découverte. Dans cette nouvelle ère microbiologique caractérisée par des pathogènes parfois multirésistants, la nitrofurantoïne demeure une alternative originale de par son mécanisme d'action et son faible impact sur le microbiote intestinal. C'est pourquoi en mars 2017, l'OMS a renouvelé sa présence parmi sa "liste de médicaments essentiels" mise à jour tous les 2 ans <sup>[141]</sup>.

Ses avantages dans le traitement des IU sont :

- une pharmacocinétique qui favorise une concentration active suffisante dans les urines,
- une bonne tolérance générale,
- une prévalence très faible des résistances acquises,
- une absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques,

- sa grande efficacité sur *E. coli* principal agent des IU (sensible à plus de 98% en 2011 en France),
- c'est une alternative pour le traitement des EBLSE et autres BMR,
- son efficacité sur *S. saprophyticus*,
- la possibilité de l'utiliser en traitement probabiliste quand le contexte s'y prête.

Au contraire, elle présente les inconvénients suivants :

- des effets indésirables très graves décrits (rares, essentiellement en cas de traitement prolongé chez les personnes âgées),
- une absence d'efficacité sur certains uropathogènes (*Proteus*, *Morganella* et *Providencia*),
- un traitement assez long, avec un nombre relativement élevé de comprimés et de prises quotidiennes (normalement 2 comprimés à 50 mg 3 fois/jour sur 7 jours pour la FURADANTINE®).

## 2.8. SPECIALITE COMMERCIALISEE EN FRANCE

A partir de 2011, suite aux recommandations plus restrictives édictées par l'AFSSAPS <sup>[142]</sup>, les spécialités MICRODOÏNE® (comprimé à 50 mg) puis FURADOÏNE® (comprimé à 50 mg) ont progressivement été retirées du marché (respectivement en 2011 et 2013 <sup>[143,144]</sup>) et il ne reste donc plus qu'une seule spécialité à base de nitrofurantoïne en France. Il s'agit de la FURADANTINE® dosée à 50 mg par gélule, conditionnée en boîte de 21 gélules en pharmacie de ville (le modèle hospitalier en boîte de 100 gélules a été retiré le 16 janvier 2018 <sup>[145]</sup>). Cette présentation adaptée à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans, est commercialisée par le laboratoire Merck Santé, titulaire de l'AMM <sup>[146]</sup>.

Ce médicament fait partie de la Liste I dans la classification des substances vénéneuses et est remboursé à 65% par la Sécurité Sociale du fait d'un Service Médical Rendu (SMR) jugé "important" par la Haute Autorité Sanitaire (HAS) en janvier 2014 <sup>[147]</sup>.

## 2.9. HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS ET DE L'ANSM DEPUIS 2006 CONCERNANT LA NITROFURANTOÏNE

En mars 2006, l'AFSSAPS publiait une information destinée aux prescripteurs susceptibles de prescrire la NTF qui leur présentait les modifications apportées dans la rubrique "effets indésirables" des RCP des 3 spécialités alors commercialisées (FURADOINE®, FURADANTINE® et MICRODOINE®). Ces modifications précisait qu'il pouvait exister des atteintes pulmonaires, hépatiques telles que celles décrites précédemment chez les personnes prenant un traitement de longue durée et que cela imposait d'arrêter le traitement. Ceci fut motivé par une enquête de pharmacovigilance menée en 2005 notifiant ces effets indésirables graves. On peut noter qu'à cette époque-là, il existait une indication pour l'utilisation préventive chez l'enfant. L'AFSSAPS engagea, par la suite, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités [148].

En mars 2011, l'AFSSAPS publiait une information aux prescripteurs et pharmaciens, précisant que de nouveaux cas graves d'effets indésirables avaient été rapportés et qu'elle prévoyait une révision des indications de la NTF notamment dans le cadre des traitements prophylactiques. En attendant ses conclusions, elle préconisait de ne plus initier de nouveaux traitements prophylactiques, de mieux surveiller et informer les patients chez qui la prophylaxie était déjà en cours. Cette publication mettait aussi en avant le fait que le traitement devait être court (5 à 8 jours) pour les cystites aiguës non compliquées de la femme [149].

En juillet 2011, la Commission d'AMM procédait à la réévaluation des bénéfices/risques de la NTF et estimait que la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne n'était plus compatible avec l'utilisation prolongée, continue ou intermittente de cet antibiotique dans le traitement préventif des infections urinaires récurrentes. La nitrofurantoïne conservait tout de même son AMM seulement pour le traitement curatif des cystites documentées en l'absence d'alternative par voie orale [150].

En mars 2012, l'AFSSAPS publiait une information précisant les indications de la nitrofurantoïne :

- en traitement curatif des cystites pendant 5 à 7 jours chez la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte si la cystite est documentée, due à des germes sensibles et si aucun autre antibiotique



présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale,

- en traitement probabiliste si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes).

Par contre, les traitements prophylactiques des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents) seraient désormais contre-indiqués et les traitements répétés devaient être évités <sup>[151]</sup>.

En mars 2014, l'ASNM publiait un rappel aux professionnels de santé regroupant les mêmes informations qu'en 2012 mais insistant également sur le fait que la NTF ne devait pas être employée chez les patients masculins <sup>[152]</sup>.

En 2015, l'ANSM conduisait une étude <sup>[153]</sup> pour identifier le profil des patients traités par nitrofurantoïne en France entre mars 2012 et février 2015 et évaluer le respect des indications de l'AMM. A partir de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires représentatifs de la population protégée par l'Assurance maladie française (EGB), une cohorte de près de 8 000 patients (85% de femmes et 15% d'hommes) ayant reçu un traitement par nitrofurantoïne a ainsi été analysée. Il y a été mis en évidence que 60% des prescriptions étaient non conformes à l'AMM. Parmi celles-ci, la proportion de patients masculins traités par nitrofurantoïne (15% environ) restait très importante malgré l'absence d'indication pour cette population.

Devant ces résultats hors-normes, l'ANSM a révisé l'AMM de la FURADANTINE® le 26 mai 2016 <sup>[1]</sup> dans le but de renforcer le bon usage de cet antibiotique. L'ANSM insiste donc sur les points suivants :

- une durée de prescription limitée à 7 jours pour un traitement curatif,
- une explicitation de la contre-indication sur l'utilisation en traitement prophylactique (continu ou intermittent),
- une révision des posologies : 300 mg par jour en 3 prises chez la femme adulte et 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille et l'adolescente,
- l'ajout d'une information sur les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques qui devront être précisés aux patientes et sur les risques liés à la réintroduction de la nitrofurantoïne, dans la mesure où ces atteintes peuvent être d'origine immuno-allergique,
- une surveillance particulière est recommandée en cas de fonction rénale diminuée ou altérée comme chez les personnes âgées.

Elle rappelle par ailleurs que la nitrofurantoïne est un antibiotique indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles, chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale. Une utilisation en traitement curatif probabiliste peut toutefois être envisagée, mais uniquement en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou selon les antécédents de cystites chez la patiente. Elle ne doit pas être utilisée dans le traitement des infections urinaires chez l'homme, ni en traitement prophylactique.

C'est au regard de ces dernières recommandations que cette thèse évaluera si au niveau local, dans une officine précise, ces recommandations ont bien été prises en compte depuis leur publication.

---

## 3<sup>ÈME</sup> PARTIE : REALISATION D'UNE ENQUETE SUR LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS DE FURADANTINE<sup>®</sup> DELIVREES DANS UNE OFFICINE

---

Cette enquête a pour but de vérifier si les nouvelles recommandations du 26 mai 2016 de l'ANSM concernant l'utilisation de la FURADANTINE<sup>®</sup> sont bien mises en œuvre sur les prescriptions délivrées dans une officine précise.

L'enquête portera donc notamment sur les derniers aspects non conformes de la prescription de cet antibiotique révélés par l'enquête de l'ANSM <sup>[153]</sup>, à savoir : la durée de prescription, la posologie, la prescription chez le sujet masculin, l'âge des patients, l'utilisation à visée prophylactique du médicament.

### **1. BUT DE L'ENQUETE**

Cette enquête aura pour but de comparer et de révéler si les habitudes de prescription de ce médicament ont évolué conformément aux nouvelles recommandations. En aucun cas, il ne s'agira de blâmer quelconque prescripteur mais plutôt de montrer l'impact réel des nouvelles recommandations de l'ANSM et leur mise en œuvre.

Bien sûr cette enquête n'étant menée que dans une officine, les résultats ne seront pas révélateurs d'une certitude générale mais plutôt d'une tendance des habitudes de prescription de cet antibiotique dans une ville moyenne.

### **2. MATERIEL ET METHODE**

L'enquête sera réalisée dans une officine de ville, la Pharmacie de la Poste, à Montauban.

Les données seront récoltées à partir de l'historique de délivrance de ce médicament, après analyse des copies des ordonnances correspondantes à ces délivrances, ainsi qu'à partir de l'historique et caractéristiques des patients concernés.

Cette étude *a posteriori* sera rendue possible grâce au logiciel informatique de l'officine qui enregistre et stocke toutes ces données.

Toutes ces informations seront évidemment récoltées et interprétées de façon anonyme pour garantir le secret médical.

### **3. DEROULEMENT DE L'ENQUETE**

L'enquête se basera sur un questionnaire contenant une dizaine de critères permettant de dire si oui ou non, la prescription de FURADANTINE® est conforme aux recommandations et permettant également d'analyser les délivrances de ce médicament dans un contexte plus large.

Le recueil des données se fera sur deux périodes de neuf mois chacune, l'une précédant la publication des nouvelles recommandations et l'autre suivant cette publication.

La date du 26 mai 2016 sera le pivot de cette enquête :

- la première partie allant du 26 Août 2015 au 25 Mai 2016 appelée "avant" sur les graphiques,
- la deuxième partie allant du 26 Mai 2016 au 25 Février 2017 appelée "après" sur les graphiques.

### **4. LE QUESTIONNAIRE**

Il se compose des critères suivants à déterminer :

#### **4.1. LA DATE DE LA PRESCRIPTION**

Elle permet de situer la prescription par rapport au 26 mai 2016, date des nouvelles recommandations de l'ANSM.

#### **4.2. L'AGE DU PATIENT**

Cela permettra de déterminer quelles catégories de population ont utilisé cet antibiotique au regard des effets indésirables potentiellement graves chez les personnes de plus 65 ans.

#### **4.3. LE SEXE**

C'est un critère très important puisque le médicament n'est pas indiqué chez l'homme. On ne devrait donc retrouver des délivrances que chez la femme ou la fille de plus de 6 ans.

#### **4.4. LA REGULARITE DE LA FREQUENTATION DU PATIENT A L'OFFICINE**

Ce critère permet notamment de déterminer si le patient présente des pathologies associées et de voir également si la FURADANTINE® est susceptible d'être prescrite de façon préventive alors que cette pratique est désormais contre-indiquée. Plus la fréquentation des patients étudiés sera régulière et plus les autres critères dépendant de l'historique de ces patients seront révélateurs.

#### **4.5. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES**

Il s'agit d'un critère extrapolé car celles-ci seront déterminées uniquement à partir de l'analyse des traitements délivrés aux patients et présents dans l'historique du logiciel. On recherchera principalement les problèmes d'hypertension artérielle (HTA), d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de diabète quel que soit le type, de troubles neurologiques comme l'anxiété souvent présente chez les personnes ayant des cystites, ainsi que d'autres pathologies.

Néanmoins, malgré cette extrapolation, ce critère reste intéressant au vu des effets secondaires graves du médicament, notamment pulmonaires et hépatiques, ce qui devrait donner lieu à des précautions de prescription.

#### **4.6. LA QUALITE DU PRESCRIPTEUR**

Essentiellement pour différencier les prescriptions des médecins généralistes et des médecins spécialistes. Cette distinction pourrait permettre de voir si les spécialistes sont plus sensibles aux recommandations de l'ANSM ou inversement.

#### **4.7. LA DUREE DU TRAITEMENT**

Visible sur la copie de l'ordonnance enregistrée dans le logiciel, celle-ci ne devrait être comprise qu'entre 5 et 7 jours, sans dépassement de cette durée.

#### **4.8. LA POSOLOGIE**

De la même façon, visible sur la copie de l'ordonnance, elle doit être de 300 mg par jour en 3 prises chez la femme adulte, et de 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille de plus de 6 ans et l'adolescente.

#### **4.9. LA REPETITION DES TRAITEMENTS PAR FURADANTINE® CHEZ UN MEME PATIENT**

Cela permettra de déterminer si le patient a déjà reçu un traitement par FURADANTINE® dans les 6 mois précédents et si oui, combien de fois. Un tel critère peut être caractéristique d'une habitude de prescription à visée prophylactique.

Déterminée à partir de l'historique informatique du patient dans l'officine, cette donnée sera d'autant plus fiable que le patient sera un patient régulier de l'officine : une utilisation prophylactique du médicament sera plus ou moins "invisible" chez les patients qui fréquentent peu souvent l'officine.

#### **4.10. LES AUTRES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES ANTERIEURS CHEZ UN MEME PATIENT**

A partir de l'historique médicamenteux du patient, on observera si le patient a reçu un traitement antibiotique dans les 6 mois précédents la prescription de FURADANTINE®, et si oui, par quelles classes antibiotiques. Bien qu'un traitement antibiotique puisse à servir à traiter beaucoup de pathologies infectieuses et que donc nous ne pourrions pas déterminer précisément l'indication traitée à ce moment donné, ce critère replace les patients dans un contexte général d'antibiothérapie auquel ils ont été confrontés et peut être révélateur d'un terrain favorable aux infections en général et urinaires en particulier.

De même que pour le critère précédent, cette donnée sera à mettre en rapport avec la régularité de fréquentation de l'officine pour chaque patient.

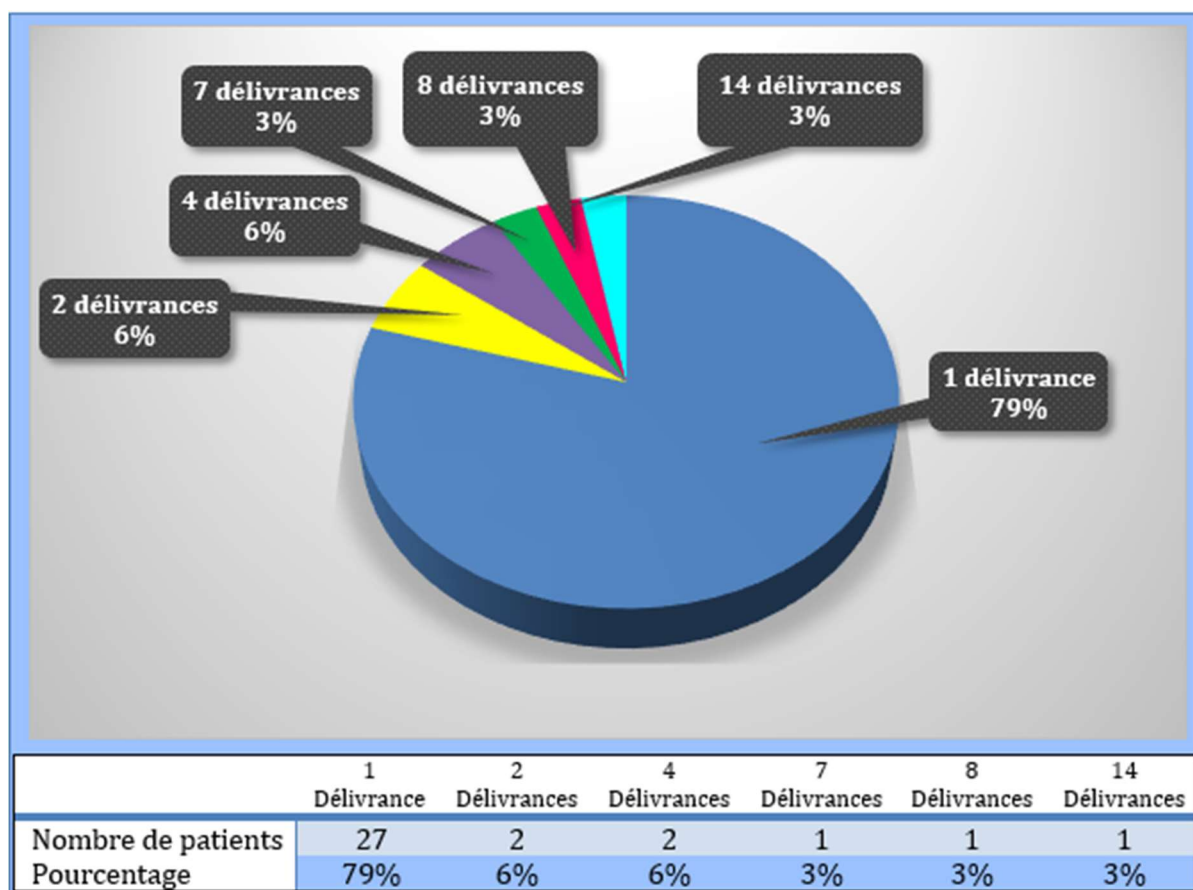
#### **4.11. VALIDATION DE LA CONFORMITE DE LA PRESCRIPTION**

Au vu des éléments tels que le sexe, l'âge du patient, la posologie, la durée de traitement, la répétition des traitements, la prescription sera jugée conforme ou pas aux recommandations.

### **5. RESULTATS DE L'ENQUETE**

Globalement l'enquête aura permis d'identifier 68 cas de délivrance de FURADANTINE® à l'officine durant la période allant du 26 Août 2015 au 25 Février 2017. Ces 68 délivrances (Annexe 2) correspondent en fait à 34 patients différents,

certaines revenant plusieurs fois pour des délivrances de FURADANTINE® au cours de la période analysée. Chez ces patients redondants, le nombre de délivrance varie de 2 à 14 fois durant les 18 mois de l'enquête comme le montre la Figure 27.



**Figure 27** : Nombre de délivrances pour un même patient au cours des 18 mois d'enquête

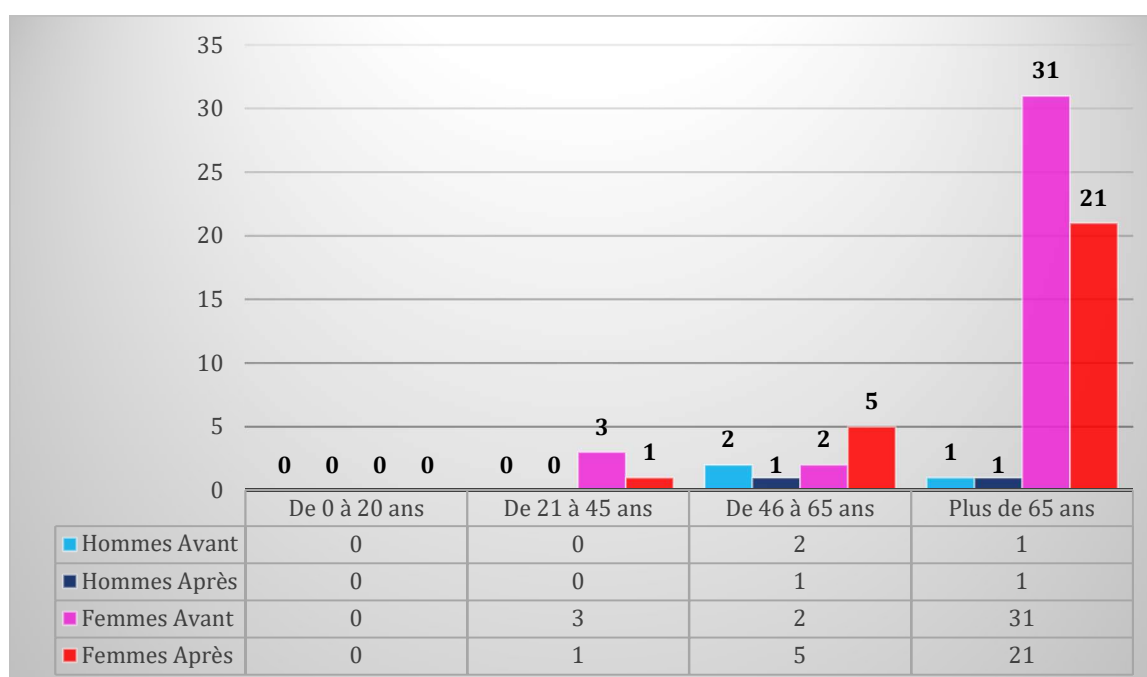
## 5.1 LA DATE DE LA PRESCRIPTION

Les 68 cas de délivrance sont répartis de la façon suivante :

- 39 cas avant les nouvelles recommandations du 26 Mai 2016 concernant 22 patients,
- 29 cas après les nouvelles recommandations concernant 17 patients.

On peut remarquer la présence de 5 patients communs aux 2 périodes d'analyse ainsi qu'une diminution d'environ 25% des délivrances de FURADANTINE® dans cette officine durant ces 2 périodes. Ces résultats seraient toutefois à mettre en rapport avec la fréquentation globale de l'officine pour avoir une interprétation plus juste.

## 5.2. L'AGE DU PATIENT



**Figure 28** : Répartition de l'âge et du sexe des patients recensés

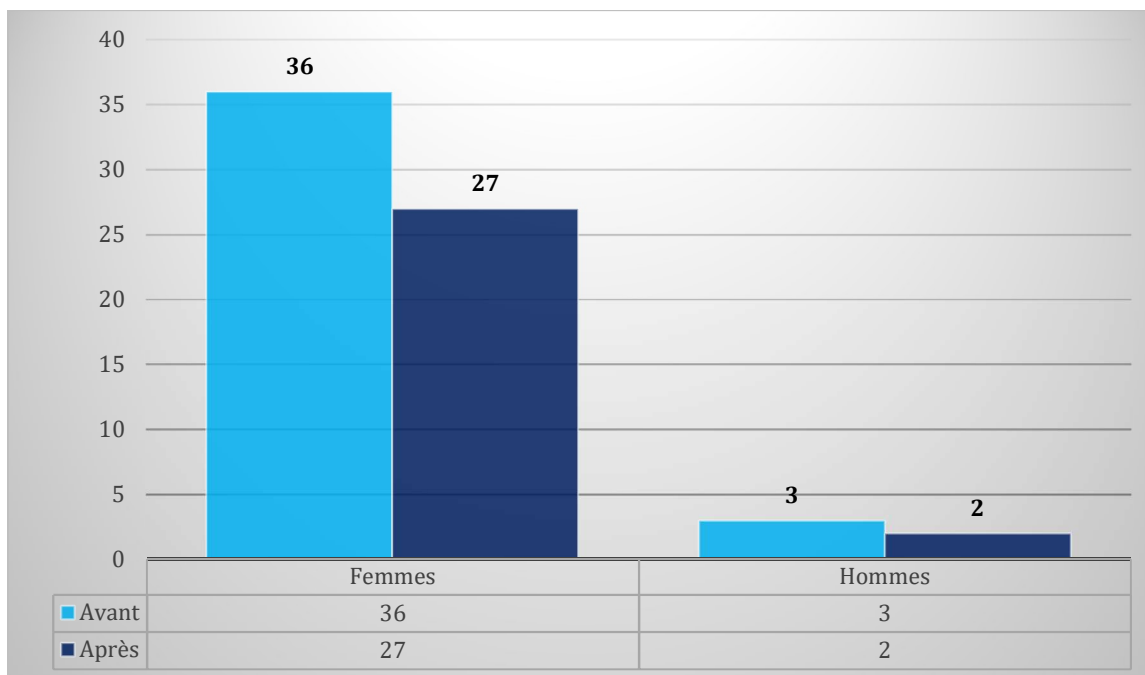
Les résultats (Figure 28) montrent une prépondérance des prescriptions chez les plus de 65 ans avec plus de 79% des délivrances cumulées, ce qui semble tout à fait logique, l'âge étant un facteur favorisant les infections urinaires.

Ces résultats montrent surtout une diminution de la prescription de FURADANTINE® chez les plus de 65 ans, 22 contre 32 soit une diminution de 31%. Ce résultat semble aller dans la direction des nouvelles recommandations qui préconisent une grande prudence quant à la prescription de ce médicament chez les plus de 65 ans.

## 5.3. LE SEXE

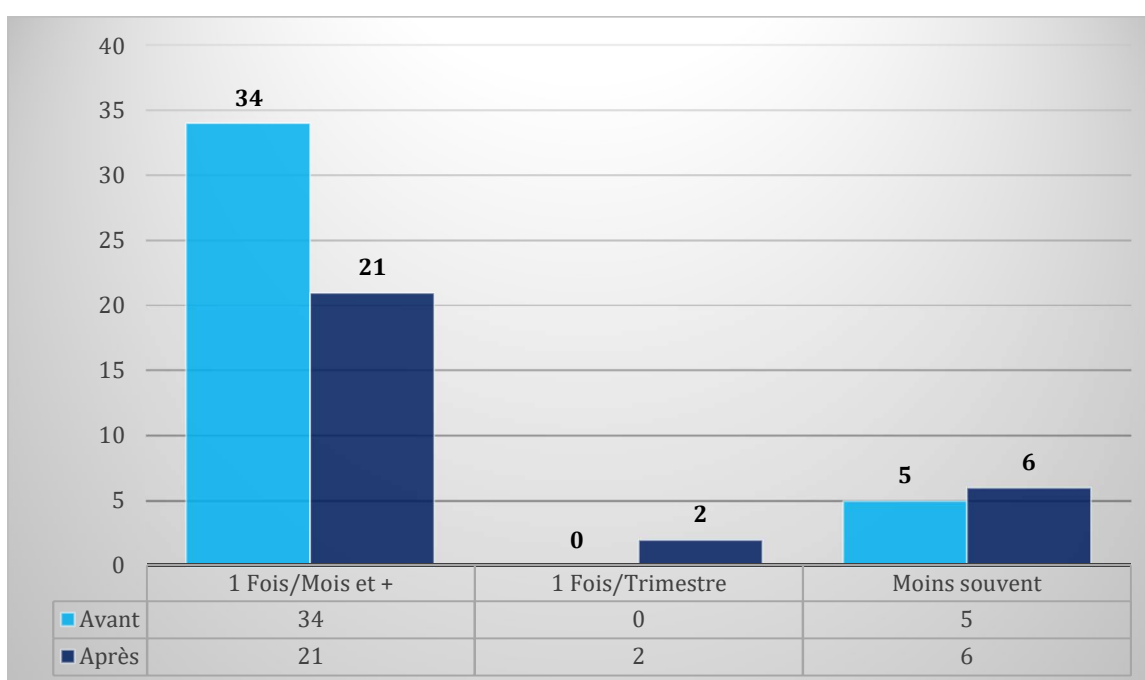
La Figure 29 montre que les prescriptions chez les hommes n'ont quasiment pas évoluées (3 avant contre 2 après), ce qui représente environ 6,9% de prescriptions chez les sujets masculins après le rappel des recommandations contre 7,7% avant. Cette très légère diminution n'est pas suffisante, nous aurions dû obtenir un résultat de 0%, le médicament n'étant pas indiqué chez l'homme.





**Figure 29** : Répartition du sexe des patients recensés

#### **5.4. LA REGULARITE DE LA FREQUENTATION DU PATIENT A L'OFFICINE**

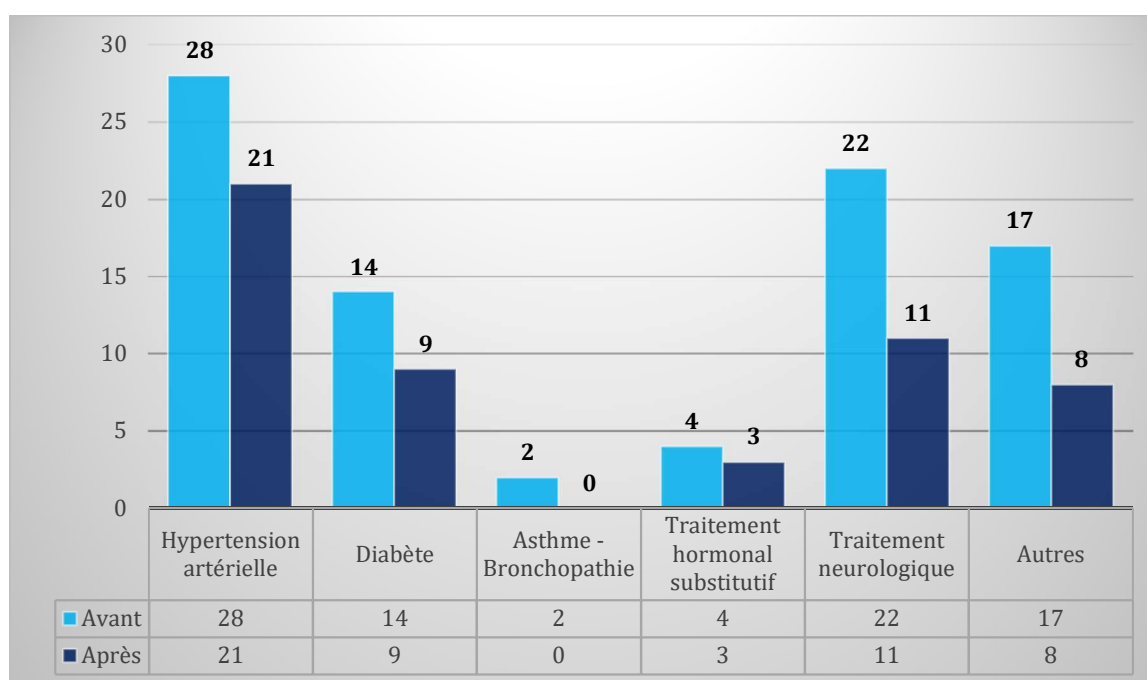


**Figure 30** : Répartition de la régularité de fréquentation des patients recensés

La Figure 30 montre que les patients qui ont présenté des prescriptions de FURADANTINE® à l'officine durant cette étude, sont principalement des patients réguliers de l'officine ("1 fois/mois et plus" dans 87,2% des cas avant et 72,4% après).

Cela paraît logique puisque la patientèle qui vient chercher fréquemment ses médicaments à l'officine est plutôt une patientèle âgée (Annexe 3), et celle-ci est une des plus sensibles aux infections urinaires. Ces chiffres élevés sont d'autant plus importants qu'ils impactent et rendent plus révélateurs les autres paramètres tels que celui des pathologies associées et celui concernant l'historique des prises d'antibiotiques.

## 5.5. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES

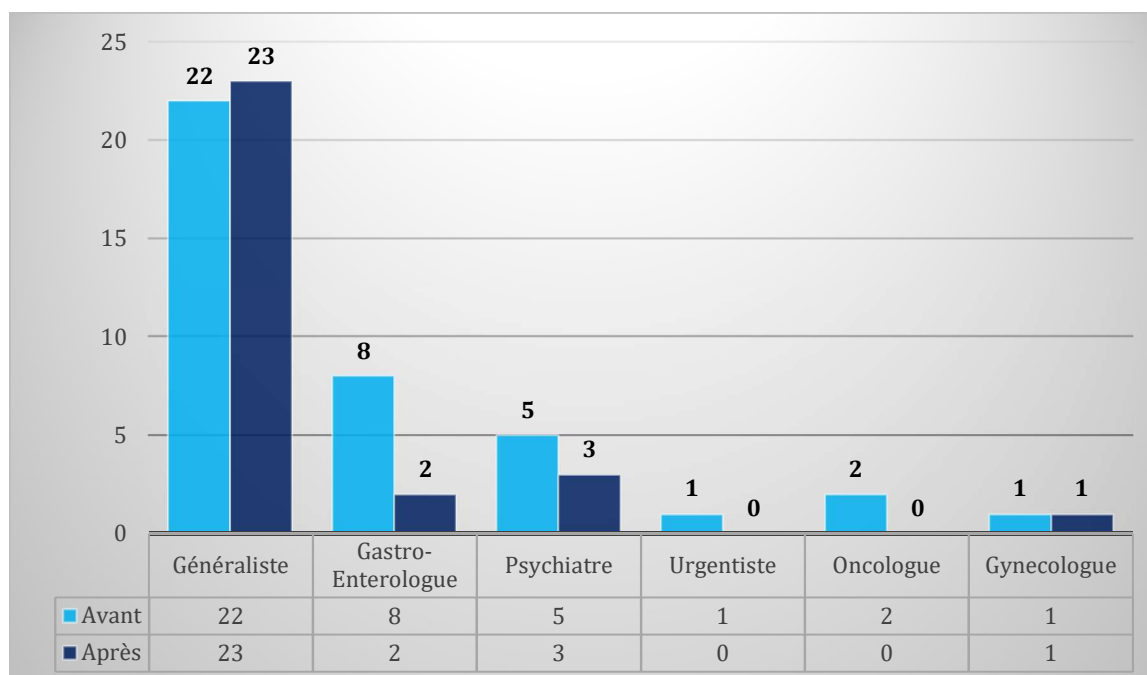


**Figure 31** : Répartition des pathologies associées chez les patients recensés

Globalement on constate une diminution des prescriptions de FURADANTINE® chez les patients ayant une ou plusieurs pathologies associées (Figure 31). Néanmoins ce critère de “pathologies associées” étant extrapolé dans notre analyse, les conclusions restent délicates. On peut tout de même noter la présence de pathologies avec des pourcentages élevés comme pour l'hypertension artérielle (72,1%) sans lien direct avec les IU, pour les pathologies neurologiques (48,5%) dont la composante anxieuse est souvent présente chez les personnes sujettes aux IU, ou pour le diabète (33,8%) qui fragilise l'immunité. Ceci est à mettre en relation avec l'âge majoritairement supérieur à 65 ans parmi les patients recensés, plus susceptibles à développer des pathologies chroniques. La présence de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause dans 10,3% des cas s'explique par la fragilité des patientes ménopausées vis-à-vis des IU, ces traitements hormonaux servant à

diminuer la fréquence de celles-ci. Le point le plus intéressant semble toutefois être celui concernant l'asthme et les bronchopathies où il n'y a plus de patients traités après les nouvelles recommandations, ce qui peut révéler une meilleure prise en compte des risques d'effets indésirables pulmonaires potentiellement encourus chez ces patients déjà fragilisés par les prescripteurs.

## 5.6. LA QUALITE DU PRESCRIPTEUR

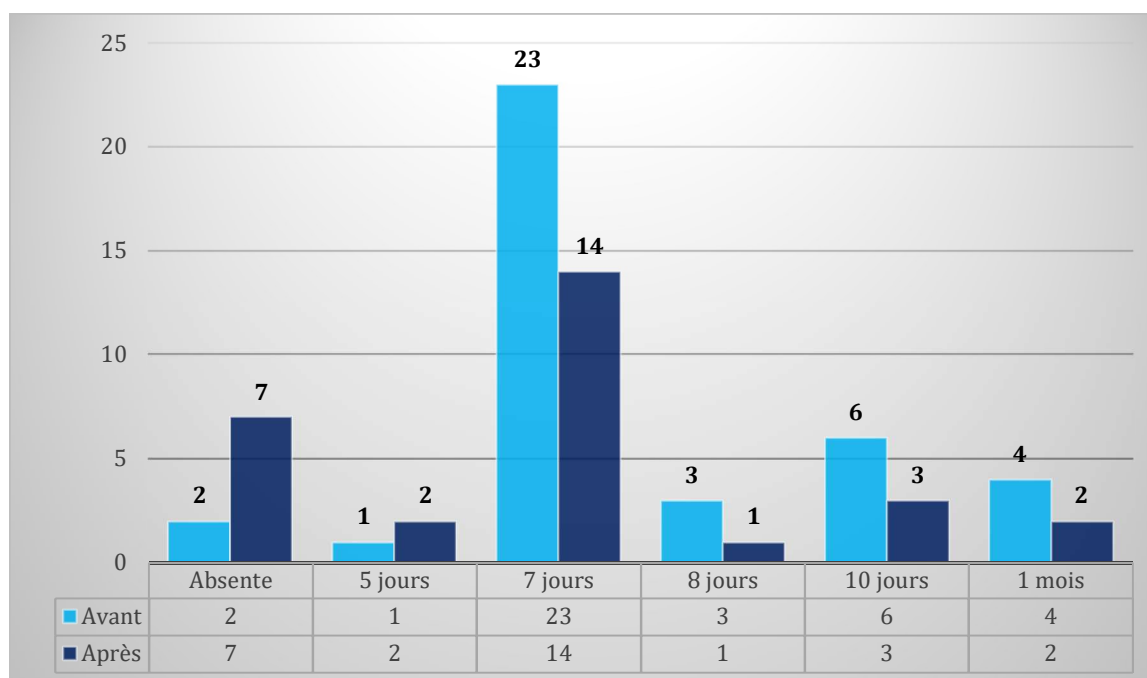


**Figure 32** : Répartition des prescripteurs de FURADANTINE®

Les résultats de la Figure 32 montrent une prépondérance de la prescription de FURADANTINE® par les médecins généralistes avec 66,2% des prescriptions totales. Ce résultat paraît logique : la cystite est une infection courante qui fait intervenir le médecin de proximité, disponible rapidement à savoir le généraliste. On retrouve également logiquement urgentistes et gynécologues qui sont fréquemment consultés pour les IU. La présence d'un psychiatre est par contre pour le moins surprenante, les IU étant *a priori* assez éloignées de cette spécialité. Quant aux oncologues, dans les 2 cas retrouvés, il s'agit de patients masculins qui n'auraient pas dû recevoir de nitrofurantoïne.

Le résultat concernant les gastro-entérologues est intéressant puisqu'il montre une diminution de 75% des prescriptions. Cela peut-être en rapport avec le rappel des recommandations au vu des risques des graves effets indésirables hépatiques possibles.

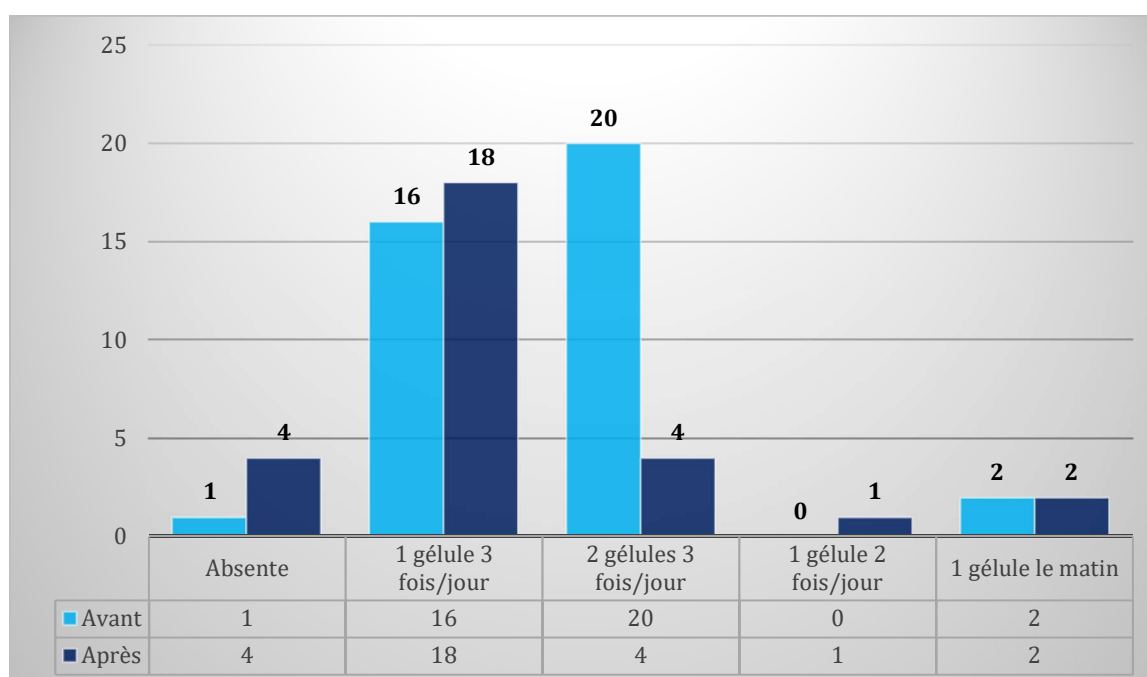
## 5.7. LA DUREE DU TRAITEMENT



**Figure 33** : Répartition des durées de prescription sur les ordonnances de FURADANTINE®

La Figure 33 rapporte des durées de traitement conformes aux recommandations (à savoir 5 à 7 jours <sup>[1]</sup>) dans 61,5% des cas avant et 55,2% des cas après. Ce résultat est inattendu et problématique car les dernières recommandations de 2016 insistent bien sur le fait de ne pas dépasser 7 jours de traitement par FURADANTINE®. On remarque également la présence haussière (passant de 5,1% à 24,1%) de posologies absentes sur les ordonnances, participant à la possible mauvaise observance du traitement, même si logiquement dans ces cas-là, la pharmacie ne doit délivrer qu'une boîte de 21 gélules et doit conseiller le patient sur la bonne posologie, limitant ainsi le risque de mauvaise observance. Par ailleurs, les cas de durée de traitement long comme 10 jours ou 1 mois sont en légère régression (de 25,6% à 17,2%), ce qui est plutôt positif même s'ils devraient être nuls.

## 5.8. LA POSOLOGIE



**Figure 34** : Répartition des posologies sur les ordonnances de FURADANTINE®

Les résultats de la Figure 34 sont à analyser en tenant bien compte de la révision de la posologie recommandée, faite en mai 2016 par l'ANSM :

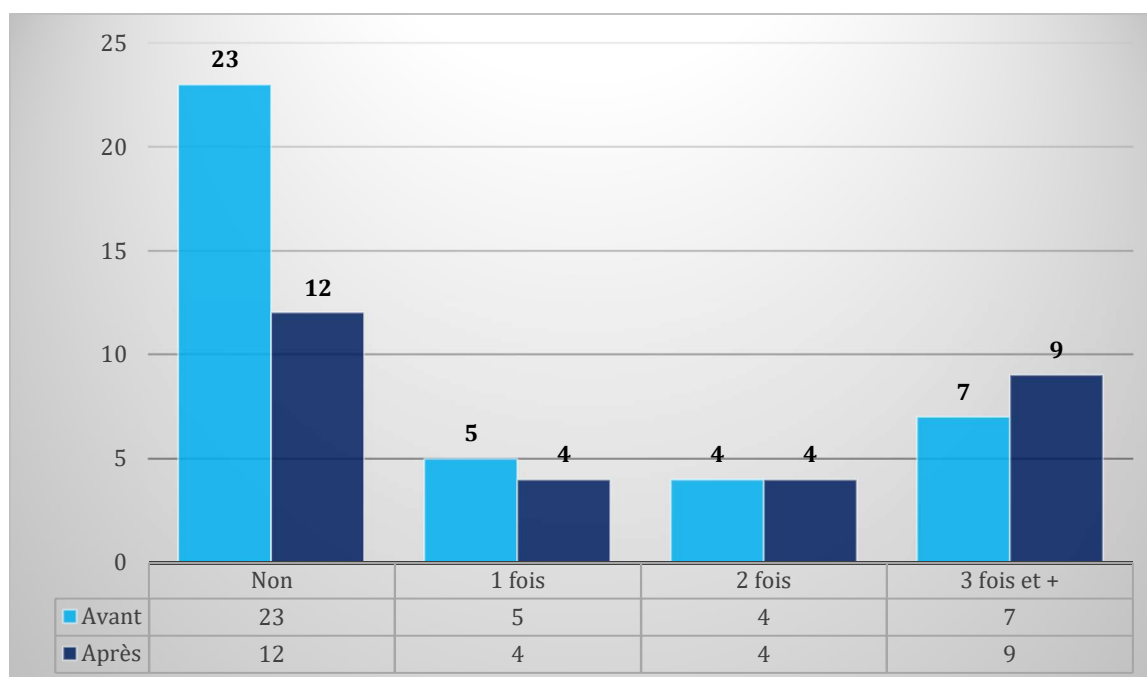
- avant le 26 mai 2016 : la posologie recommandée était de 150 à 300 mg/jour c'est-à-dire 3 à 6 gélules par jour réparties en 3 prises chez l'adulte <sup>[151]</sup>,
- à partir du 26 mai 2016 : la posologie recommandée change, elle est désormais de 300 mg/jour c'est-à-dire 6 gélules par jour réparties en 3 prises chez l'adulte <sup>[1]</sup>.

On retrouve dès lors, une proportion de posologies conformes aux recommandations (à savoir 150 à 300 mg/jour c'est-à-dire 3 à 6 gélules par jour réparties en 3 prises) dans 92,3% des cas avant, et dans seulement 13,8% des cas après (à savoir 300 mg/jour soit 6 gélules par jour réparties en 3 prises). La proportion des posologies à 150 mg par jour reste majoritaire à 62,1% après les recommandations de 2016 alors que l'ANSM préconise 300mg par jour, on doit donc les considérer comme incorrectes.

Globalement, ces résultats ne sont pas du tout ceux escomptés, les posologies incorrectes représentant désormais 86,2% des cas après les nouvelles recommandations, devenant très largement majoritaires. Cette augmentation est

également liée dans une moindre mesure, au nombre croissant de posologies absentes sur les ordonnances, qui peuvent conduire à une mauvaise observance du traitement comme décrit précédemment, ainsi qu'à la stabilité du nombre des posologies erronées ou infondées à 1 ou 2 gélules par jour.

### **5.9. LA REPETITION DES TRAITEMENTS PAR FURADANTINE® CHEZ UN MEME PATIENT**



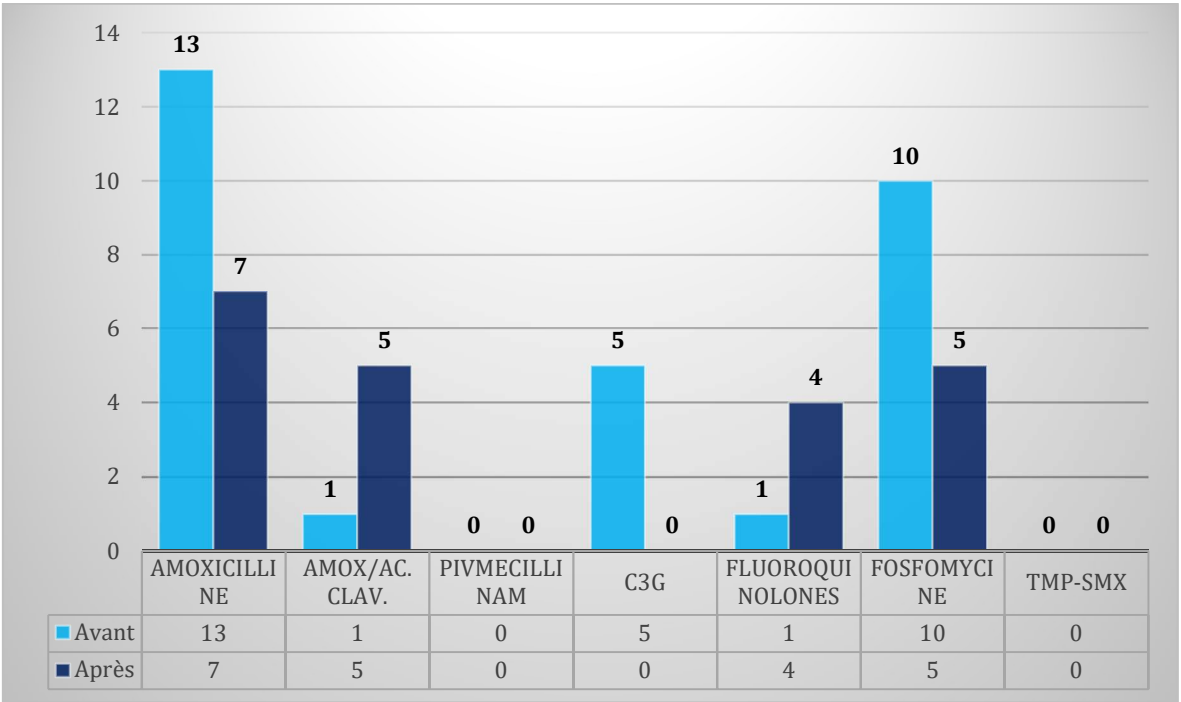
**Figure 35** : Répartition des fréquences de prises de FURADANTINE® chez un même patient au cours des 6 mois précédents

L'interprétation des résultats de la Figure 35 montre que dans 41% des cas avant et 58,6% des cas après, les patients ayant reçu un traitement de FURADANTINE®, en avaient déjà pris au moins 1 fois dans les 6 mois précédents (Annexe 4). Ces répétitions de traitement peuvent même aller jusqu'à 3 fois et plus en 6 mois (17,9% des cas avant et 31% après), ce qui correspond à au moins 1 prise tous les 2 mois. Néanmoins, ces résultats sont à minorer car, au cours de cette enquête, certaines patientes sont clairement identifiées comme étant de fortes "consommatrices" de FURADANTINE®. Ainsi sur 34 patientes représentant la totalité des 68 cas de délivrances, 5 patientes représentent à elles seules 37 délivrances soit 54,4%. Ces utilisations répétitives peuvent faire penser que chez ces patientes-là, la FURADANTINE® est utilisée soit dans le traitement de cystites récidivantes alors que son usage répété y est déconseillé, soit en tant que traitement prophylactique pour

lequel elle est contre-indiquée. Par ailleurs, on retrouve de façon anormale pour cet antibiotique, la présence de 4 délivrances de cures initiales de FURADANTINE® dont l'ordonnance porte la mention "renouvelable" et la présence de 7 délivrances faites dans le cadre d'un renouvellement d'ordonnance. Cela participe à la répétition des traitements à base de NTF et à la suspicion que l'on peut avoir sur l'emploi de cet antibiotique à des fins prophylactiques ou contre les cystites récidivantes.

Encore une fois, les résultats obtenus ne sont pas du tout ceux qui auraient dû être retrouvés après les recommandations.

### 5.10. LES AUTRES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES ANTERIEURS CHEZ UN MEME PATIENT



**Figure 36** : Répartition des classes d'antibiotiques prises par les patients dans les 6 mois avant la prise de FURADANTINE®

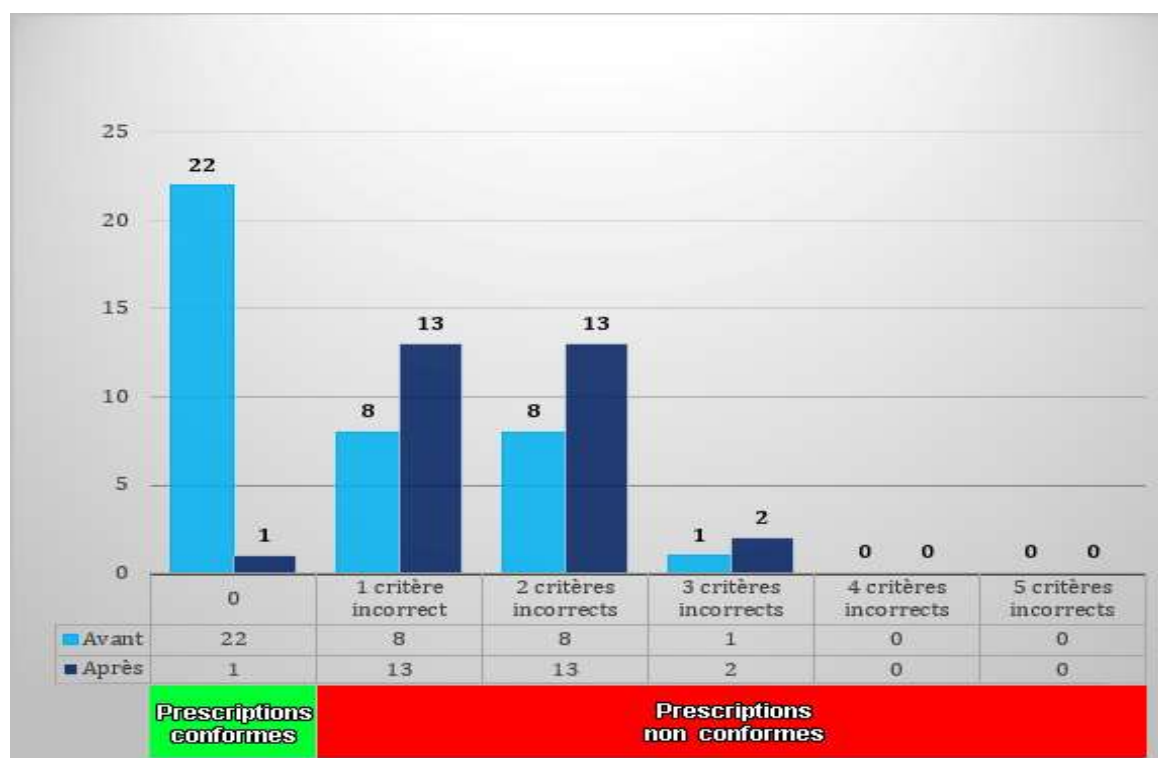
Pour ces résultats (Figure 36), seuls les antibiotiques utilisés pour le traitement des cystites autres que la nitrofurantoïne ont été pris en compte. La présence de ces traitements dans les 6 mois avant une délivrance de nitrofurantoïne ne veut pas forcément dire qu'ils ont été pris pour traiter un épisode antérieur de cystite (hormis pour la fosfomycine et pour le pivmécillinam qui n'ont que cette indication) mais elle peut être révélatrice d'éventuels échecs d'antibiothérapies de cystites récidivantes et/ou causées par des bactéries résistantes comme les EBLSE par exemple. Les

résultats montrent que 38,5% des délivrances de NTF recensées avant les nouvelles recommandations, avaient été précédées par d'autres ATB dans les 6 mois précédents contre 48,3% après les nouvelles recommandations. Parmi les classes antibiotiques utilisées antérieurement, on retrouve l'amoxicilline dans 39,2% des délivrances antérieures totales, la fosfomycine dans 29,4%, l'amoxicilline/acide clavulanique dans 11,8%, les céphalosporines de 3ème génération et les fluoroquinolones dans 9,8%.

### 5.11. VALIDATION DE LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS

La validation de la conformité des prescriptions est définie selon 5 critères : âge, sexe, posologie, durée de traitement, présence de la mention "renouvelable". Si un seul de ces critères n'est pas correct alors la prescription est qualifiée de non conforme vis-à-vis des recommandations en cours au moment de son établissement (les recommandations n'ont pas vraiment varié hormis pour la posologie qui change après le 26 mai de 2016).

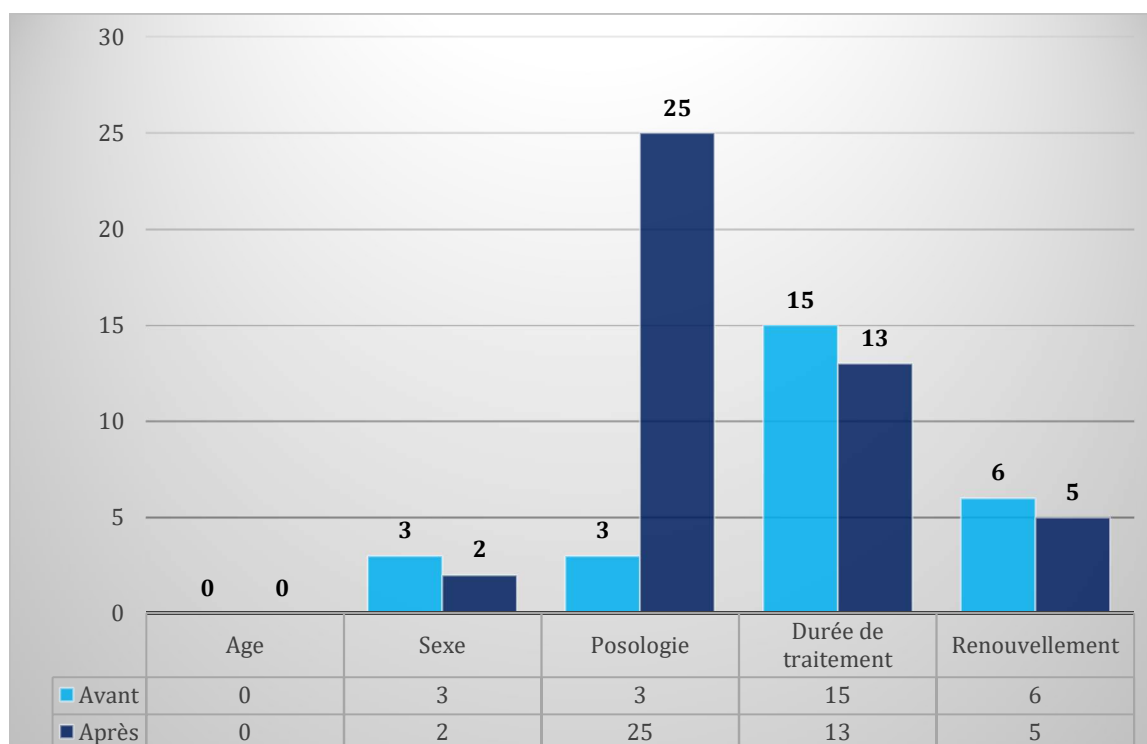
Les résultats de la Figure 37 montrent le nombre de prescriptions en fonction du nombre de critères incorrects avant et après les recommandations (aucun critère incorrect pour les prescriptions conformes, les autres scores pour les ordonnances incorrectes).



**Figure 37** : Répartition des prescriptions selon le nombre de critères incorrects



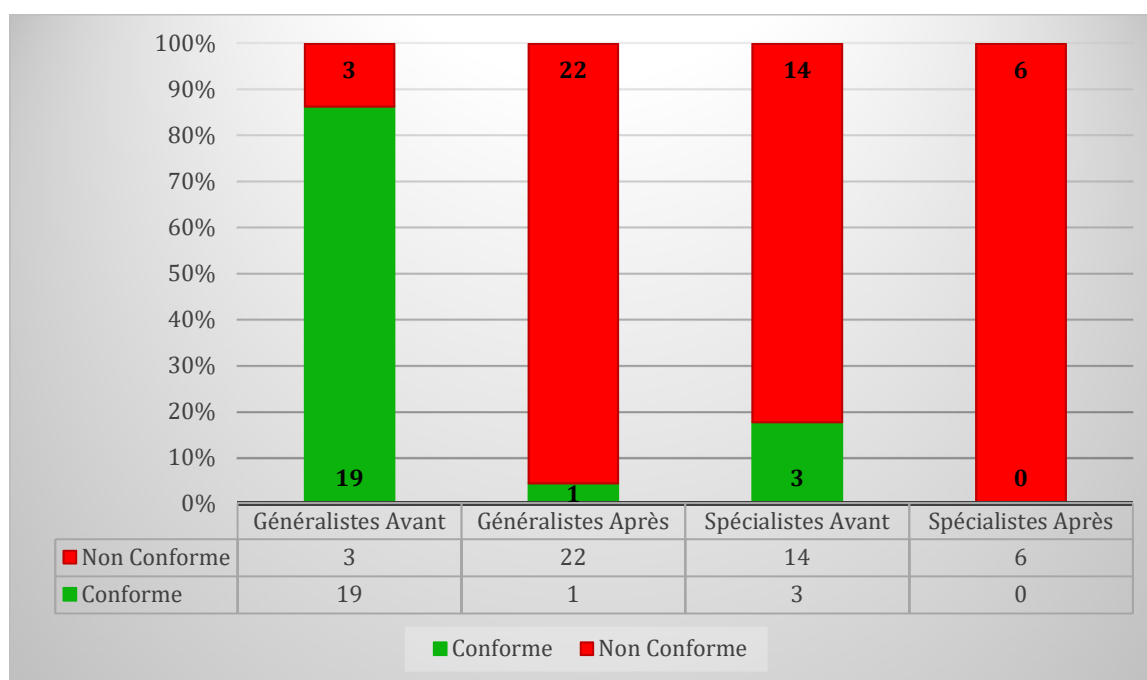
Les résultats obtenus montrent une proportion de prescriptions conformes de 56,4% avant et de 3,4% après, soit un taux divisé par 16 après les nouvelles recommandations de mai 2016. Après les nouvelles recommandations, on compte 44,8% des prescriptions avec 1 mauvais critère, 44,8% avec 2 et 6,9% avec 3, contre respectivement 20,5%, 20,5% et 2,6% avant. Cette mauvaise évolution des résultats, contraire à ce que l'on aurait pu attendre, s'explique très majoritairement par l'explosion des mauvaises posologies comme le montre la Figure 38. On retrouve une mauvaise posologie dans 25 prescriptions sur 29 au total avec 18 prescriptions sur 29 indiquant 1 gélule 3 fois par jour au lieu des 2 gélules 3 fois par jour. Quand bien même, si on considérait ces 2 posologies comme étant correctes comme c'était le cas auparavant, alors le taux de prescriptions conformes remonterait à 34,5%, ce qui est encore bien inférieur au taux de conformité obtenu avant les recommandations de 2016. Nous retrouvons ensuite de manière assez stable les durées de traitements inappropriées puis les mentions "renouvelable" et enfin les prescriptions chez les patients masculins. Comme attendu, l'âge n'a jamais été retrouvé comme critère incorrect car fort heureusement la FURADANTINE® en gélules n'a jamais été prescrite et délivrée chez une enfant de moins de 6 ans dans notre enquête.



**Figure 38** : Répartition des prescriptions selon leurs critères incorrects

D'autre part, si on analyse la conformité des prescriptions en fonction du type de prescripteur (généraliste ou spécialiste), on peut remarquer que la proportion de

mauvaises prescriptions chez les généralistes passe de 13,6% à 95,6% et chez les spécialistes de 82,3% à 100%. Ces résultats prennent donc des proportions catastrophiques dans les 2 catégories de prescripteurs avec une plus forte progression chez les généralistes comme le montre la Figure 39, preuve que les nouvelles recommandations n'ont pas été assimilées ou respectées par les prescripteurs.



**Figure 39** : Répartition de la conformité des prescriptions en fonction de la qualité des prescripteurs

## **6. COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE**

[153]

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mené une étude sur l'utilisation de la nitrofurantoïne en France entre 2012 et 2015 à partir de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie. Sur ces 3 années d'enquête, 10390 cures de nitrofurantoïne concernant 7660 patients ont été recensées dans le but de vérifier la conformité des prescriptions de ce médicament vis-à-vis de son AMM.

Au final, cette étude estimait à 60% le nombre prescriptions non conformes à l'AMM. L'étude portait notamment sur la prévalence de la réalisation d'un examen cytot bactériologique des urines (ECBU). En effet l'indication du médicament précise que son utilisation est possible lorsque la cystite est documentée, sous-entendu par un antibiogramme (dans le cas des cystites aiguës à risque de complications) <sup>[148]</sup>.

Dans notre étude, nous ne pourrions pas prendre en compte ce critère puisque nous ne pouvons savoir si un ECBU a été réalisé ou non. Notre enquête et l'enquête nationale seront donc comparées sur d'autres critères comme l'âge, le sexe des patients, la durée de traitement par NTF, les traitements antibiotiques dans les 6 mois précédents, et enfin le taux de conformité des prescriptions. Ces résultats et cette comparaison sont présentés dans l'Annexe 5. Dans le but de rendre plus comparables les 2 enquêtes, certains paramètres de l'enquête nationale ont été recalculés de la même manière que pour notre enquête.

Pour la clarté de notre propos dans ce qui va suivre, nous désignerons :

- notre enquête locale avant les recommandations de mai 2016 par "enquête locale n°1",
- notre enquête locale après les recommandations de mai 2016 par "enquête locale n°2".

Tout d'abord l'enquête nationale recense un panel bien plus grand et plus représentatif de la population sur une période plus longue avec 10390 cures concernant 7660 patients contre 68 cures concernant 34 patients (avec 5 patients en commun dans les 2 enquêtes locales). On retrouve un nombre moyen de cures par patient légèrement inférieur pour l'enquête nationale avec 1,36, contre 1,77 pour l'enquête locale n°1 et 1,71 pour l'enquête locale n°2.

Le nombre de femmes traitées est assez similaire entre les 3 enquêtes entre 85 et 89% de même que pour le nombre d'hommes traités entre 11 et 15% (alors qu'il devrait être nul, la NTF n'ayant pas d'indication chez l'homme).

L'âge moyen des hommes est comparable dans les 3 enquêtes (de 66 à 70 ans) alors que celui des femmes est plus élevé dans notre enquête (autour de 70 ans contre 57 ans au niveau national).

Le nombre de femmes recevant plusieurs cures est plus important dans notre enquête (plus de 30% contre 18%) peut-être en lien avec un âge moyen plus important dans notre enquête. Le délai moyen et le délai médian entre 2 cures chez un même patient sont 2 fois plus grands dans l'enquête nationale en comparaison avec l'enquête locale n°1 (respectivement 106 jours contre 53 pour le délai moyen et 70 jours contre 36 pour le délai médian). Chez l'homme, aucun n'a reçu plusieurs cures dans notre enquête contre 19,7% dans l'enquête nationale.

Les médecins généralistes ont moins prescrit de NTF chez les femmes par rapport aux spécialistes dans l'enquête nationale que dans les enquêtes locales (notamment dans l'enquête locale n°2). Chez l'homme, l'enquête locale n°2 montre 100% de prescriptions par des généralistes alors que dans l'enquête nationale et l'enquête locale n°1, ce taux se situe autour de 35%.

Les femmes ayant reçu une antibiothérapie compatible avec les cystites autre que la NTF dans les 6 mois précédents sont environ 2 fois plus nombreuses dans l'enquête nationale (environ 60%) que dans les enquêtes locales (environ 30%).

Les durées de traitement par NTF supérieures à 7 jours qui constituent un critère de non-conformité des prescriptions, sont bien plus importantes dans l'enquête locale

n°1 et l'enquête locale n°2 (respectivement 33,3% et 20,7%) que dans l'enquête nationale (7,4%). Logiquement, en ce qui concerne ces durées de traitement, les résultats de l'enquête nationale et ceux de l'enquête locale n°1 auraient dû être plus proches et ceux de notre enquête locale n°2 bien plus bas.

Enfin le taux de conformité des prescriptions de NTF est vraiment très diminué dans l'enquête locale n°2 avec seulement 3,4% de prescriptions conformes aux recommandations de 2016 contre 56,4% dans l'enquête locale n°1, ce qui est complètement paradoxal. L'enquête nationale présente un taux de conformité de 40% difficilement comparable avec les taux de l'enquête locale puisque cette dernière inclut le critère de réalisation des ECBU.

## **7. DISCUSSION**

### **7.1. RESULTATS ET LIMITES DE L'ENQUETE LOCALE**

Notre enquête locale a obtenu des résultats très différents de ceux qui auraient dû être logiquement retrouvés après de nouvelles recommandations émanant d'une autorité de santé. Bien au contraire, le taux de conformité au niveau local des prescriptions délivrées durant la période étudiée a même été divisé par 16. Cependant cette enquête ne peut pas être considérée comme vraiment représentative d'une tendance nationale. En effet, la comparaison entre l'enquête nationale de 2015 et l'enquête locale menée avant les recommandations de mai 2016 montre des résultats assez différents sur l'âge des femmes traitées, le nombre de cures récidivantes chez les femmes ou encore le nombre de traitements de durée supérieure à 7 jours ainsi que sur le taux de conformité. Ces résultats auraient dû être à peu près semblables mais la différence obtenue s'explique tout simplement par le nombre de cas recensés pour ces 2 enquêtes (plus de 10000 cas pour l'enquête nationale contre 39 cas) et par la durée d'analyse (3 ans pour l'enquête nationale contre 9 mois).

De même cette enquête est limitée dans la représentativité des prescripteurs et des pharmacies qui délivrent ce médicament : dans l'enquête locale, plusieurs prescripteurs reviennent souvent dans l'étude et une seule pharmacie est étudiée.

Ainsi avec un panel nettement plus représentatif et une durée d'analyse plus longue, l'enquête nationale se rapproche certainement plus de la vérité que l'enquête locale.

Cependant cette dernière, avec ces deux périodes d'analyse situées de part et d'autre des nouvelles recommandations de l'ASNM reste révélatrice sur le niveau de suivi de ces recommandations qui en l'occurrence se révèle être très mauvais.

Il paraît donc intéressant d'essayer d'expliquer les raisons de ce mauvais résultat sans pour autant incriminer quiconque et de trouver quelques pistes d'amélioration à tous les niveaux du processus de mise en place d'un traitement par NTF.

## 7.2. ROLE DES PRESCRIPTEURS

Dans toute instauration de traitement médicamenteux, le prescripteur joue le rôle initiateur primordial. Après un diagnostic de cystite, il doit théoriquement se référer aux recommandations en vigueur avant de prescrire un antibiotique dans le but de guérir le malade en évitant les contre-indications, en limitant les risques d'effets indésirables, en respectant les posologies et les durées de traitement tout en essayant au maximum de limiter la propagation des résistances bactériennes.

Notre enquête locale a montré que bien souvent, ce sont les posologies et les durées de traitement qui ne suivaient pas les recommandations pour la NTF et que cette tendance s'accroissait même au point d'obtenir un taux de conformité des prescriptions vraiment très bas. Ceci est aussi bien valable pour les généralistes que pour les spécialistes recensés dans notre enquête.

Parmi les explications possibles à ce phénomène, on peut penser à l'existence d'habitudes de prescription vis-à-vis du médicament lui-même ou vis-à-vis de patients suivis depuis longtemps par les médecins qui continuent ainsi à perpétuer des schémas posologiques même si ceux-ci ont été modifiés. Cela implique donc que les recommandations n'ont pas assez d'impacts sur les prescripteurs parce qu'elles sont mal diffusées ou qu'elles ne sont pas prises en compte.

On peut également évoquer un vieillissement général des médecins et en particulier dans le sud-ouest, ceux-ci devenant peut-être moins sensibles avec l'âge aux modifications des recommandations relatives aux médicaments utilisés depuis longtemps.

Enfin, les médecins peuvent parfois subir et céder un peu facilement à une sorte de pression de la part des patients qui leur demandent de prescrire ce médicament "au cas où", parce qu'ils ont l'habitude de l'utiliser ou parce que ce médicament leur semble toujours adapté et efficace.

Pour améliorer cette tendance, une meilleure formation mieux actualisée et mieux suivie semble rester le meilleur moyen pour sensibiliser les médecins aux nouvelles recommandations. Cette formation peut prendre différentes formes dont la plupart existent déjà (réunions, utilisation de brochures explicatives, visites d'éducateurs, fourniture d'un feedback concernant leur comportement de prescription, envoi de rappels aux médecins...) mais elle doit sans cesse être évaluée et améliorée.

### 7.3. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le rôle du pharmacien est également très important dans le suivi des recommandations d'utilisation d'un médicament. Comme nous avons pu le voir dans notre étude ainsi que dans l'enquête nationale, plusieurs prescriptions n'étaient pas conformes vis-à-vis du sexe du patient ou vis-à-vis de la posologie et de la durée de prescription (parfois même non mentionnées sur l'ordonnance). Logiquement avec une lecture simple et analytique de l'ordonnance, la pharmacie n'aurait pas dû délivrer ces médicaments-là. Le pharmacien doit donc mieux tenir son rôle d'arbitre avant de dispenser ce médicament-là (et les autres en général). Pour cela, il ne doit pas hésiter à contacter le prescripteur pour lui faire part de ses observations voire de son refus de délivrer la NTF. Grâce à une meilleure communication entre prescripteur et pharmacien, une alternative médicamenteuse plus conforme serait trouvée dans la plupart des cas.

Une amélioration peut également être apportée grâce à une meilleure utilisation des logiciels informatiques utilisés par les pharmacies ; en effet ces programmes proposent souvent automatiquement à l'écran les bonnes posologies au moment de la dispensation des ordonnances ainsi que leurs contre-indications. Tout le personnel de la pharmacie devrait donc s'y référer plus souvent pour améliorer encore la délivrance des médicaments.

La dispensation des antibiotiques à l'unité pourrait aussi améliorer l'observance des traitements par les patients tout en évitant la surconsommation d'ATB et les possibles utilisations ultérieures en automédication inappropriée. Plusieurs expériences dans des pharmacies d'officine ont été menées avec des résultats encourageants en termes d'observance et de diminution des volumes délivrés [154–156]. Cependant concernant la FURADANTINE®, cette mesure aurait toutefois peu d'impact puisque le conditionnement est déjà tout à fait adapté au schéma posologique de 2 gélules 3 fois par jour pendant 7 jours chez l'adulte correspondant exactement à 2 boîtes entières de 21 gélules.

Par ailleurs, le pharmacien doit toujours bien conseiller le patient lors de la délivrance, et notamment bien lui expliquer la posologie, le mode d'administration et la durée du traitement pour que l'observance soit optimale et ce d'autant plus quand ces mentions sont absentes sur la prescription. Il doit également donner des conseils hygiéno-diététiques pour réduire les symptômes, réduire les effets indésirables et éviter les récives.

## **7.4. ROLE DES AUTORITES DE SANTE**

Les autorités de santé telles que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou la Haute autorité de santé (HAS) sont les garantes du bon usage des médicaments. Elles veillent notamment à ce que les indications des médicaments soient bien respectées pour optimiser leur efficacité et pour minimiser les risques d'effets indésirables. Dans le cas des ATB, la lutte contre les résistances qui découlent en partie d'un usage inapproprié de ceux-ci, est également une de leurs principales préoccupations. Pour cela, elles émettent régulièrement des informations, des recommandations facilement accessibles sur Internet par exemple, pour avertir les professionnels de santé. Mais comme on a pu le voir dans cette thèse, ces recommandations ne sont pas toujours appliquées.

Il incombe donc aux autorités de santé de mieux diffuser et de mieux évaluer la compréhension et l'adhésion des professionnels de santé à ces recommandations. Bien souvent, ceux-ci sont envahis d'informations (presse, laboratoires, publicités...), si bien qu'ils n'arrivent pas à retenir les véritables informations importantes. Une des pistes pour améliorer cela, serait peut-être de hiérarchiser et de personnaliser les informations officielles pour en dégager les principales qui seraient alors plus ciblées et sans doute mieux assimilées par les professionnels de santé concernés.

## **7.5. ROLE DES PATIENTS**

Même si à la base, le patient subit involontairement les conséquences d'une IU et qu'il n'est pas directement concerné par les recommandations des autorités de santé, celui-ci tient également un rôle important pour un meilleur usage des médicaments en général, et des antibiotiques en particulier comme la NTF notamment. En premier lieu, la bonne observance d'un traitement est une clé majeure de sa réussite immédiate et éventuellement durable, que ce soit en termes de posologie et de durée. Bien entendu, cela implique qu'elles soient correctes c'est-à-dire que le prescripteur et le pharmacien aient agi conformément aux bonnes recommandations.

Dans le cadre des IU, le patient doit également bien se conformer à la réalisation d'un ECBU éventuel et à la modification du traitement ATB si cela s'avère nécessaire. Ainsi un traitement débuté en probabiliste avec la NTF peut être changer en fonction de l'ECBU et de l'antibiogramme : le patient doit donc bien faire l'effort de changer son traitement même si pour lui la NTF représente la meilleure solution et qu'il ne ressent pas nécessairement le besoin d'en changer.

De même, une patiente qui souffre d'IU récidivantes doit essayer au maximum de prévenir les rechutes en appliquant simplement les conseils hygiéno-diététiques de son médecin ou pharmacien qui peuvent suffire à empêcher les récives et donc limiter la prise fréquente d'ATB.

Enfin, un patient ne doit jamais faire d'automédication sans aucun avis médical notamment avec les ATB y compris avec la NTF, même s'il a déjà pris plusieurs fois ce même médicament auparavant.

Ainsi en appliquant ces quelques conseils simples, le patient contribue au meilleur usage des ATB comme la NTF, en limitant les effets indésirables ainsi que la propagation des résistances bactériennes. C'est tout simplement l'objectif des autorités de santé.



---

## CONCLUSION

---

La lutte contre le mésusage des médicaments antibiotiques est un enjeu majeur pour nos sociétés dans les années futures. Outre la nécessité de préserver toute leur efficacité contre les infections en luttant contre le développement des résistances bactériennes, leur emploi doit être fait conformément aux recommandations dans le but de minimiser leur risque de toxicité vis-à-vis des patients.

Le traitement des infections urinaires n'échappe pas à cet objectif et les autorités de santé veillent particulièrement à ce que les antibiotiques soient prescrits dans de bonnes conditions en suivant des protocoles établis consensuellement.

Ainsi la nitrofurantoïne dont l'intérêt dans le traitement des cystites est régulièrement confirmé, a plusieurs fois fait l'objet d'enquêtes sur ses conditions d'utilisation du fait de l'existence d'effets indésirables rares mais très graves en partie liés à un mauvais emploi de ce médicament. Ces enquêtes ont chaque fois révélé des mésusages facilement évitables comme de mauvaises posologies, des durées de traitement trop longues, ou des usages pourtant contre-indiqués à visée prophylactique ou chez le sujet masculin.

Malgré son caractère local et limité, notre étude a confirmé cette tendance et a démontré toute la difficulté que représente la mise en application de nouvelles recommandations officielles concernant l'utilisation de médicaments anciens comme la nitrofurantoïne.

Bien que souvent répétées et réactualisées, ces nouvelles recommandations ne semblent pas atteindre totalement leurs objectifs. Fréquemment, il apparaît que les prescripteurs ne les appliquent pas par manque d'informations, par habitude de prescription ou par pression de la part des patients.

Les moyens mis en œuvre pour satisfaire les objectifs fixés par les autorités de santé apparaissent donc insuffisants et il semble évident qu'une meilleure communication à tous les niveaux améliorerait grandement l'efficacité des communiqués officiels. Ainsi un effort doit être fait dans la communication entre les

autorités, les prescripteurs, les pharmaciens et les patients. Les autorités de santé doivent donc optimiser leur communication pour mieux atteindre et sensibiliser les professionnels de santé. Prescripteurs et pharmaciens doivent mieux communiquer entre eux pour optimiser une consommation à bon escient, efficace et sûre des antibiotiques y compris ceux dont l'utilisation semble connue depuis longtemps comme la nitrofurantoïne. Enfin ces deux professionnels de santé doivent mieux impliquer leurs patients dans la prise de leur traitements antibiotiques et s'assurer de leur bonne compréhension. C'est à ce prix que nous diminuerons significativement les risques d'effets secondaires tout en conservant l'efficacité des antibiotiques, essentielle pour notre avenir.

À l'heure où la communication a pris une place prépondérante dans nos sociétés, cet effort ne semble pas impossible.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage - Point d'Information" - 26 Mai 2016 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nitrofurantoine-rappel-sur-le-respect-des-indications-et-le-bon-usage-Point-d-Information> - [cité le 11 avr 2018]
- 2 **Marieb EN** - "Anatomie et physiologie humaines - 4ème édition" - De Boeck Université - 1999. 1194 p.
- 3 **InformationHospitaliere.com** - "Précis d'Anatomie" - Disponible en ligne sur : <http://www.informationhospitaliere.com/anatomie-1214-reins.html> - [cité le 10 mai 2018]
- 4 **Laboratoire d'anatomie de la Faculté de médecine et maïeutique de Lille** - "Anatomie" - 2017 - Disponible en ligne sur : <http://anatomie.univ-catholille.fr/wp-content/uploads/2017/01/poly-anat-2017.pdf> - [cité le 10 mai 2018]
- 5 **Hickling DR, Sun T-T, Wu X-R** - "Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection" - Microbiology Spectrum - Août 2015;3(4) - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566164/> - [cité le 6 mai 2018]
- 6 **Tortora GJ, Derrickson B** - "Manuel d'anatomie et de physiologie humaines" - De Boeck Supérieur - 2017. 919 p.
- 7 **Cloudschool.org** - "Cours 1 : Anatomie du système urinaire" - Disponible en ligne sur : <https://www.cloudschool.org/activities/ahFzfmNsb3Vkc2Nob29sLWFwcHI5CxEVXNlchiAgIDA1P-cCgwLEgZDb3Vyc2UYgICAgIDyiAoMCxIIQWN0aXZpdHkYgICAgMCInQoMogEQNTcyODg4NTg4Mjc0ODkyOA> - [cité le 7 avr 2018]
- 8 **Brunner LS, Bare B, Smeltzer S, Suddarth DS** - "Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4: Fonctions rénale et reproductrice" - De Boeck Supérieur - 2011. 486 p.
- 9 **Les Sciences Du Vivant** - "Physiologie rénale" - Disponible en ligne sur : <https://sites.google.com/site/lessciencesduvivant/home/physiologie-des-grandes-fonctions/physiologie-renale-2> - [cité le 7 avr 2018]
- 10 **Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF) 2015** - "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte" - 2015 - Disponible en ligne sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf> - [cité le 3 mai 2018]
- 11 **Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF) 2014** - "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte" - 2014 - Disponible en ligne sur : [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-long.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf) - [cité le 3 mai 2018]
- 12 **Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF)** - "Deuxieme conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse" - Médecine et Maladies Infectieuses - 1991;(21):51-4 - Disponible en ligne sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X05803555> - [cité le 7 avr 2018]
- 13 **Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL** - "Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France". Dans : "Les infections urinaires". Springer; 2007. p. 1-20. (Monographies en urologie) - Disponible en ligne sur : [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-48617-3\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-48617-3_1) - [cité le 8 mai 2018]

- 14 **Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E** - "The Diagnosis of Urinary Tract Infection" - Deutsches Ärzteblatt International - mai 2010 ;107(21):361-7 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883276/> - [cité le 10 mai 2018]
- 15 **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** - "Point Prevalence Survey of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals: 2001-2012" - Publications Office of the European Union - 2013. 139 p. - Disponible en ligne sur : <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> - [cité le 10 mai 2018]
- 16 **Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM)** - "Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans" - 1995 - Disponible en ligne sur : <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/DI/1996/DI-1996-00400001/TEXTF-DI-1996-00400001.html> - [cité le 10 mai 2018]
- 17 **Wei Tan C, Chlebicki MP**. "Urinary tract infections in adults" - Singapore Medical Journal - Sept 2016;79(9):485-90 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027397/> - [cité le 10 mai 2018]
- 18 **Foxman B, Brown P** - "Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs". Infectious Disease Clinics of North America - Juin 2003;17(2):227-41.
- 19 **Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al.** - "Risk factors for second urinary tract infection among college women" - American Journal of Epidemiology - 15 Juin 2000;151(12):1194-205.
- 20 **AFSSAPS** - "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte" - 2008 - Disponible en ligne sur : [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009\\_Angers\\_Lyon\\_Cottin\\_Liczna\\_Marchais\\_Paultre\\_InfectionsUrinaires/res/argu-antibiotherapie-infections-urinaire-adulte.pdf](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Angers_Lyon_Cottin_Liczna_Marchais_Paultre_InfectionsUrinaires/res/argu-antibiotherapie-infections-urinaire-adulte.pdf) - [cité le 3 mai 2018]
- 21 **Bally F, Troillet N** - "Infection urinaire : un diagnostic sur mesure" - Revue Médicale Suisse - 2008;4:2145-8 - Disponible en ligne sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-174/Infection-urinaire-un-diagnostic-sur-mesure> [cité le 8 mai 2018]
- 22 **Cortesse A, LeDuc A** - "Abord clinique en urologie" - Springer Science & Business Media - 2006. 110 p.
- 23 **Seminario JL, Aggarwal G, Sweetser S** - "26-Year-Old Man With Recurrent Urinary Tract Infections" - Mayo Clinic Proceedings - 1 Juin 2011;86(6):557-60 - Disponible en ligne sur : [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)60054-2/abstract](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)60054-2/abstract) - [cité le 10 mai 2018]
- 24 **Brusch JL, Cunha BA** - "Urinary Tract Infection (UTI) in Males" - 30 Mars 2018 - Disponible en ligne sur : <https://emedicine.medscape.com/article/231574-overview> - [cité le 10 mai 2018]
- 25 **Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie** - "Néphrologie 7ème édition" - Ellipses - 2016. 432 p. - Disponible en ligne sur : [http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/21\\_item\\_157\\_infections\\_urinaires\\_de\\_l\\_adulte\\_et\\_de\\_l\\_enfant\\_ellipses\\_7e\\_ed.pdf](http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/21_item_157_infections_urinaires_de_l_adulte_et_de_l_enfant_ellipses_7e_ed.pdf) - [cité le 4 mai 2018]
- 26 **Société Française de Microbiologie** - "Rémic 2010 - Référentiel en microbiologie médicale" - Société Française de Microbiologie (SFM) - 2010. 370 p.
- 27 **Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)** - "ECN PILLY - Maladies Infectieuses et Tropicales pilly 2018 - 5ème Edition" - CMIT alinea plus - 2017. 324 p. - Disponible en ligne sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-157-nb.pdf> - [cité le 7 avr 2018]
- 28 **Caron F** - "Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires" - Revue du Praticien - 2003;(53):1760-9.

- 29 **Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T** - "European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID" - *Clinical Microbiology and Infection* - 1 Avr 2001;7(4):173-8 - Disponible en ligne sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1198-743x.2001.00237.x> - [cité le 4 mai 2018]
- 30 **Lecomte F** - "Les infections urinaires de la femme" - John libbey eurotext (Collection Pathologie Science) - 1999. 186 p.
- 31 **March C, Cano V, Moranta D, Llobet E, Pérez-Gutiérrez C, Tomás JM, et al** - "Role of bacterial surface structures on the interaction of *Klebsiella pneumoniae* with phagocytes" - *PLoS ONE* - 2013;8(2):e56847 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574025/> - [cité le 4 mai 2018]
- 32 **Vaulont S, Schalk I** - "Rôles des sidérophores bactériens et de mammifères dans les interactions hôtes-pathogènes" - *Medecine/Science* - 1 Août 2015;31(8-9):756-63 - Disponible en ligne sur : <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2015/09/medsci2015318-9p756/medsci2015318-9p756.html> - [cité le 6 mai 2018]
- 33 **Bruyere F, Traxer O, Saussine C, Lechevallier** - "Infection et lithiase urinaire" - *Progrès en Urologie* - Déc 2008;18(12):1015-20 - Disponible en ligne sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708708003680> [cité le 6 mai 2018]
- 34 **Mariani-Kurkdjian P** - "Physiopathologie des infections urinaires" - *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* - 1 Mai 2004;7(3):167-72 - Disponible en ligne sur : [http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/physiopathologie\\_des\\_infections\\_urinaires\\_264284/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/physiopathologie_des_infections_urinaires_264284/article.phtml?tab=texte) - [cité le 6 mai 2018]
- 35 **Galmiche A, Boquet P** - "Toxines bactériennes : facteurs de virulence et outils de biologie cellulaire" - *Medecine/Science* - 2001;17(6-7):691. - Disponible en ligne sur : <http://hdl.handle.net/10608/1993> - [cité le 6 mai 2018]
- 36 **Khalifa ABH, Moissenet D, Thien HV, Khedher M** - "Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations" - *Annales de Biologie Clinique* - 1 Août 2011;69(4):393-403 - Disponible en ligne sur : [http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/les\\_facteurs\\_de\\_virulence\\_de\\_pseudomonas\\_aeruginosa\\_mecanismes\\_et\\_modes\\_de\\_regulations\\_290276/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/les_facteurs_de_virulence_de_pseudomonas_aeruginosa_mecanismes_et_modes_de_regulations_290276/article.phtml?tab=texte) - [cité le 6 mai 2018]
- 37 **Lüthje P, Brauner A** - "Chapter Seven - Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli* and Their Interaction with the Host" - Dans: "Poole RK, rédacteur. *Advances in Microbial Physiology*" - Academic Press - 2014. p. 337-72 - (*Advances in Bacterial Pathogen Biology*; vol. 65) - Disponible en ligne sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065291114000071> - [cité le 6 mai 2018]
- 38 **Botto H** - "Infections urinaires nosocomiales de l'adulte : conférence de consensus 2002" - *Médecine et Maladies Infectieuses* - Juill 2003;33(7):370-5 - Disponible en ligne sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X03001227> - [cité le 6 mai 2018]
- 39 **Lobel B, Soussy C** - "Les infections urinaires" - Springer Science & Business Media - 2007. 242 p.
- 40 **Darbas DH, Marchandin DH, Bourgeois DN** - "Diagnostic et suivi des infections urinaires le bon usage de l'examen cyto-bactériologique des urines" - Faculté de Montpellier - Nîmes - Janv 2007 - Disponible en ligne sur : [http://cochlea.iurc.montp.inserm.fr/enseignement/cycle\\_2/MIC/Ressources\\_locales/Nephrologie/93\\_Diagnostic\\_Inf\\_urinaires.pdf](http://cochlea.iurc.montp.inserm.fr/enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Nephrologie/93_Diagnostic_Inf_urinaires.pdf) - - [cité le 2 mai 2018]
- 41 **Latini Keller V, Junod Perron N, Graf JD, Stoermann Chopard C** - "Analyse d'urines : l'ABC du praticien" - *Revue Médicale Suisse* - 2009;5:1870-5 - Disponible en ligne sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-218/Analyse-d-urines-l-ABC-du-praticien> - [cité le 6 mai 2018]

- 42 **Nathanson S** - "Dépistage de l'infection urinaire par la bandelette urinaire". Médecine thérapeutique / Pédiatrie - 1 Avr 2015 ;18(2):91-6 - Disponible en ligne sur : [http://www.jle.com/download/mtp-305102-depistage\\_de\\_linfection\\_urinaire\\_par\\_la\\_bandelette\\_urinaire--WvaRIX8AAQEAAF-OIKYAAAAF-a.pdf](http://www.jle.com/download/mtp-305102-depistage_de_linfection_urinaire_par_la_bandelette_urinaire--WvaRIX8AAQEAAF-OIKYAAAAF-a.pdf) - [cité le 12 mai 2018]
- 43 **microbiologiemedicale.fr** - "Dépistage de l'infection urinaire avec des bandelettes" - Disponible en ligne sur : <https://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-urine/le-depistage-de-linfection-avec-des-bandelettes-urinaires/> - [cité le 12 mai 2018]
- 44 **Leroy V, Mariani-Kurkdjian P** - "Épidémiologie et diagnostic des infections urinaires" - Médecine thérapeutique / Pédiatrie - 1 mai 2004;7(3):173-9 - Disponible en ligne sur : [http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/epidemiologie\\_et\\_diagnostic\\_des\\_infections\\_urinaires\\_264285/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/epidemiologie_et_diagnostic_des_infections_urinaires_264285/article.phtml?tab=texte) - [cité le 8 mai 2018]
- 45 **Bianchi V, Duployez N, Anbassi SE** - "Bactériologie - virologie" - De Boeck Supérieur - 2013. 188 p.
- 46 **Bonacorsi S** - "Prise en charge des ECBU au laboratoire" - XXème Journée du COL.BVH : Les infections urinaires - Paris - 19 Juin 2015 - 64 p. - Disponible en ligne sur : <https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/bonacorsi.pdf> - [cité le 8 mai 2018]
- 47 **Contenti J** - "Les pathologies infectieuses les plus courantes en médecine d'urgence" - COPACAMU 2016 - Marseille - Mars 2016 - 42 p. - Disponible en ligne sur : <http://copacamu.com/files/11/2016/COMM/HA1/JEUDI/13h45-julie-contenti.pdf> - [cité le 8 mai 2018]
- 48 **microbiologiemedicale.fr** - "Examen cytot bactériologique des urines (ECBU)" - Disponible en ligne sur : <https://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-urine/examen-cytobacteriologique-urines-ecbu/> - [cité le 6 mai 2018]
- 49 **Janvier F, Mbongo-Kama E, Mérens A, Cavallo J-D** - "Les difficultés d'interprétation de l'examen cytot bactériologique des urines" - Revue Francophone des Laboratoires - 1 nov 2008;(406):51-9 - Disponible en ligne sur : [https://www.researchgate.net/profile/Frederic\\_Janvier2/publication/247328006\\_Les\\_difficultes\\_d%27interpretation\\_de\\_l%27examen\\_cytobacteriologique\\_des\\_urines/links/56f6e26a08ae81582bf2fb20/Les-difficultes-dinterpretation-de-lexamen-cytobacteriologique-des-urines.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Frederic_Janvier2/publication/247328006_Les_difficultes_d%27interpretation_de_l%27examen_cytobacteriologique_des_urines/links/56f6e26a08ae81582bf2fb20/Les-difficultes-dinterpretation-de-lexamen-cytobacteriologique-des-urines.pdf) - [cité le 6 mai 2018]
- 50 **Burnichon N, Texier A** - "L'antibiogramme : La détermination des sensibilités aux antibiotiques" - DES bactériologie – Semestre été 2003 - 29 p. - Disponible en ligne sur : [http://microcsb.net/IMG/pdf/Antibiogramme\\_csb.pdf](http://microcsb.net/IMG/pdf/Antibiogramme_csb.pdf) - [cité le 6 mai 2018]
- 51 **bio-top.net** - "Terminologie medicale" - Disponible en ligne sur : <http://www.bio-top.net/Terminologie/A/anti1.htm> - [cité le 12 mai 2018]
- 52 **Descotes JL, Hubert J, Gay Jeune C** - "Apport de l'imagerie dans les tableaux infectieux de l'appareil urinaire" - Progrès en Urologie - 2003;(13):1025-45 - Disponible en ligne sur : <http://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/PU/2003/PU-2003-00131025/TEXF-PU-2003-00131025.PDF> - [cité le 12 mai 2018]
- 53 **Puech P, Lagard D, Leroy C, Dracon M, Biserte J, Lemaître L** - "Place de l'imagerie dans les infections du tractus urinaire de l'adulte" - Journal de radiologie - 2004;(85):220-40 - Disponible en ligne sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/121718> - [cité le 12 mai 2018]
- 54 **Bruyère F, Cariou G, Boiteux J-P, Hoznek A, Mignard J-P, Escaravage L, et al.** - "Cystites aiguës" - Progrès en Urologie - 1 mars 2008;18:9-13 - Disponible en ligne sur : <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2008/001800S1/08705062/main.pdf> - [cité le 6 mai 2018]

- 55 **UTIP Association** - "La cystite aiguë simple chez la femme" - Janv 2015 - Disponible en ligne sur : [http://news.utip.fr/newsletter/2015/19\\_01/dossier\\_janvier\\_2015.pdf](http://news.utip.fr/newsletter/2015/19_01/dossier_janvier_2015.pdf) - [cité le 7 mai 2018]
- 56 **VIDAL Recos** - "Cystite aiguë de la femme - Prise en charge" - Mars 2018 - Disponible en ligne sur : [https://www.vidal.fr/recommandations/1566/cystite\\_aigue\\_de\\_la\\_femme/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/1566/cystite_aigue_de_la_femme/la_maladie/) - [cité le 19 avr 2018]
- 57 **Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, et al.** - "Les médicaments antibiotiques en urologie" - Progrès en Urologie - Nov 2013;23(15):1327-41 - Disponible en ligne sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708713006672> - [cité le 6 avr 2018]
- 58 **ANSES** - "Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine" - 2006 - 232 p. - Disponible en ligne sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-Ra-ABR.pdf>
- 59 **Institut Pasteur** - "Résistance aux antibiotiques" - 24 avr 2017 - Disponible en ligne sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques> - [cité le 8 avr 2018]
- 60 **Carlet J, Le Coz P** - "Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques" - Juin 2015 - 150 p. - Disponible en ligne sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf) - [cité le 8 avr 2018]
- 61 **O'Neill J** - "Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations." - Déc 2014 - Disponible en ligne sur : <file:///C:/Users/Yannick/Zotero/storage/YWR9KWSV/Antibiotics-UK-dec-2014-Review-paper-on-health-wealth1.pdf> - [cité le 8 avr 2018]
- 62 **World Bank** - "D'ici 2050, la résistance aux antimicrobiens pourrait avoir un impact économique comparable à la crise financière de 2008" - Disponible en ligne sur : <http://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2016/09/18/by-2050-drug-resistant-infections-could-cause-global-economic-damage-on-par-with-2008-financial-crisis> - [cité le 10 avr 2018]
- 63 **microbiologybook.org** - "Echange d'information génétique" - Disponible en ligne sur : <http://www.microbiologybook.org/French%20Bacteriology/bact8.htm> - [cité le 3 mai 2018]
- 64 **INVS** - "Résistance aux anti-infectieux - Points sur les connaissances" - Disponible en ligne sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances> - [cité le 8 avr 2018]
- 65 **Džidić S, Šušković J** - "Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects" - Food Technology & Biotechnology - 2008;46:11-21 - Disponible en ligne sur : <https://hrcak.srce.hr/file/34842> - [cité le 8 avr 2018]
- 66 **Munita JM, Arias CA** - "Mechanisms of Antibiotic Resistance" - Microbiology Spectrum - Avril 2016;4(2) - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/> - [cité le 8 avr 2018]
- 67 **Muylaert A, Mainil JG** - "Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité »" - Annales de Médecine Vétérinaire - Juill 2012;(156):109-23 - Disponible en ligne sur : [http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012\\_156\\_2\\_04.pdf](http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012_156_2_04.pdf) - [cité le 8 avr 2018]
- 68 **Culture Biologique Numérique** - "Schéma explicatif résistance aux antibiotiques" - Avril 2017 - Disponible en ligne sur : <http://bionum.univ-paris-diderot.fr/2017/04/24/les-bacteries-cest-pas-automatique/89f4d8212f82cee4e944b38cb3f73e87073fc4bb/> - [cité le 8 avr 2018]
- 69 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information" - Déc. 2017 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information> - [cité le 9 avr 2018]

- 70 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM - Point d'Information" - Nov. 2014 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information> - [cité le 9 avr 2018].
- 71 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d'information" - Déc. 2013 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information> - [cité le 9 avr 2018]
- 72 **Chardon H, Brugere H** - "Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes" - Cahiers Sécurité Sanitaire Santé Animale - Avril 2014 - 36 p. - Disponible en ligne sur : <http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2014/04/CIV-AB-BD.pdf> - [cité le 9 avr 2018]
- 73 **Soubelet H, Morel G** - "Antibiorésistance et environnement" - Février 2017 - Disponible en ligne sur : <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Th%C3%A9ma%20-%20Antibior%C3%A9sistance%20et%20environnement.pdf> - [cité le 9 avr 2018]
- 74 **Petit F** - "L'antibiorésistance dans les environnements aquatiques : une problématique d'écologie microbienne et de santé publique" - Environnement, Risques & Santé - Avril 2018;17(1):40-6 - Disponible en ligne sur : [http://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/lantibioresistance\\_dans\\_les\\_environnements\\_aquatiques\\_une\\_problematique\\_decologie\\_microbienne\\_et\\_de\\_sante\\_publique\\_310964/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/lantibioresistance_dans_les_environnements_aquatiques_une_problematique_decologie_microbienne_et_de_sante_publique_310964/article.phtml?tab=texte) - [cité le 9 avr 2018]
- 75 **OMS** - "Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens" - Disponible en ligne sur : <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/fr/> - [cité le 10 avr 2018].
- 76 **OMS** - "L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques" - Disponible en ligne sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/fr/> - [cité le 9 Avr 2018]
- 77 **Ministère des Solidarités et de la Santé** - "Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement d'un programme interministériel" - 17 Nov 2016 - Disponible en ligne sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/maîtrise-de-l-antibioresistance-lancement-d-un-programme-interministeriel> - [cité le 10 avr 2018]
- 78 **LaFranceAgricole.fr** - "Antibiorésistance : Le plan EcoAntibio 2 en 4 axes" - Disponible en ligne sur : <http://www.lafranceagricole.fr/actualites/elevage/antibioresistance-le-plan-ecoantibio-2-en-4-axes-1,1,2317739291.html> - [cité le 12 mai 2018]
- 79 **Gouvernement.fr** - "ECOANTIBIO2 : un plan de lutte contre l'antibiorésistance" - Disponible en ligne sur : <http://www.gouvernement.fr/argumentaire/ecoantibio2-un-plan-de-lutte-contre-l-antibioresistance> - [cité le 10 Avr 2018]
- 80 **Morosini M-I, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais Â, Loza E, et al.** - "Antibiotic Coresistance in Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and *In Vitro* Activity of Tigecycline" - Antimicrob Agents Chemother - Août 2006;50(8):2695-9 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1538654/> - [cité le 18 avr 2018]
- 81 **Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI)** - "Surveillance de 2008 à 2013 des souches d'*Escherichia coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées d'urines en milieu communautaire (MedQual)" - 34ème Congrès - Paris - Nov. 2014 - Disponible en ligne sur : [http://medqual.fr/images/Professionnels/Documents\\_utiles/Publications\\_et\\_communications/THIBAUT-RICAI-2014-537.pdf](http://medqual.fr/images/Professionnels/Documents_utiles/Publications_et_communications/THIBAUT-RICAI-2014-537.pdf) - [cité le 18 avr 2018]



- 82 **Nordmann P, Carrer A** - "Les carbapénèmes des entérobactéries" - Archives de Pédiatrie - Sept 2010;17:S154-62 - Disponible en ligne sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X10709180> - [cité le 18 avr 2018]
- 83 **Essayagh T, Karimou A, Elhamzaoui S** - "Carbapénèmes chez Klebsiella pneumoniae : antibiogramme, E-test et test de Hodge" - Annales de Biologie Clinique - Mai 2012;70(3):299-304 - Disponible en ligne sur : [http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/carbapenemases\\_chez\\_klebsiella\\_pneumoniae\\_antibiogramme\\_e\\_test\\_et\\_test\\_de\\_hodge\\_292614/article.php?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/carbapenemases_chez_klebsiella_pneumoniae_antibiogramme_e_test_et_test_de_hodge_292614/article.php?tab=texte) - [cité le 19 avr 2018]
- 84 **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** - "Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance" - Disponible en ligne sur : <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> - [cité le 19 avr 2018]
- 85 **Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF) 2015** - "Infections urinaires au cours de la grossesse" – Déc 2015 – 31 p. - Disponible en ligne sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf> - [cité le 15 avr 2018]
- 86 **Pubchem** - "Nitrofurantoin" - Disponible en ligne sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6604200> - [cité le 11 avr 2018]
- 87 **Munoz-Davila MJ** - "Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections" - Antibiotics - 10 févr 2014;3(1):39-48 - Disponible en ligne sur : <http://www.mdpi.com/2079-6382/3/1/39> - [cité le 11 avr 2018]
- 88 **Morris JS** - "Nitrofurantoin and peripheral neuropathy with megaloblastic anaemia" - Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry - 1 juin 1966;29(3):224-8 - Disponible en ligne sur : <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.29.3.224> - [cité le 11 avr 2018]
- 89 **Squadrito FJ, Del Portal D** - "Nitrofurantoin" - Dans: "StatPearls Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing" - jan 2018 - Disponible en ligne sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/> - [cité le 11 avr 2018]
- 90 **Florence AT, Siepmann J** - "Modern Pharmaceutics Volume 1: Basic Principles and Systems, Fifth Edition" - CRC Press; 2009. 630 p.
- 91 **Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, Luyckx V** - "Brenner and Rector's The Kidney E-Book" - Elsevier Health Sciences; 2015. 3585 p.
- 92 **Race PR, Lovering AL, Green RM, Ossor A, White SA, Searle PF, et al** - "Structural and mechanistic studies of Escherichia coli nitroreductase with the antibiotic nitrofurazone. Reversed binding orientations in different redox states of the enzyme" - The Journal of Biological Chemistry - 4 août 2005;280(14):13256-64 - Disponible en ligne sur : <http://www.jbc.org/content/280/14/13256> - [cité le 11 avr 2018]
- 93 **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ** - "Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases" - Elsevier Health Sciences; 2014. 5095 p.
- 94 **Ramlakhan S, Singh V, Stone J, Ramtahal A** - "Clinical Options for the Treatment of Urinary Tract Infections in Children" - Clinical Medicine Insights: Pediatrics - 24 août 2014;8:31-7 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149380/> - [cité le 11 avr 2018]
- 95 **VIDAL** - "FURADANTINE 50 mg gél - Pharmacocinétique" - Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/furadantine-7235-pharmacocinetique.htm> - [cité le 11 avr 2018]

- 96 **Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G, Tselentis Y, Cranidis A** - "Effect of norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin on fecal flora of women with recurrent urinary tract infections" - Journal of chemotherapy - juin 1997;9(3):203-7 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210003> - [cité le 11 avr 2018]
- 97 **Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR** - "Infectious Diseases - Third Edition"- Lippincott Williams & Wilkins - 2004. 2700 p.
- 98 **Kee JL, Hayes ER, McCuistion LE** - "Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach"- Elsevier Health Sciences - 2014. 995 p.
- 99 **Zao J, Koren G, Bozzo P** - "Using nitrofurantoin while breastfeeding a newborn" - Canadian Family Physician - juin 2014;60(6):539-40 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055319/> - [cité le 11 avr 2018]
- 100 **Root RK** - "Clinical Infectious Diseases: A Practical Approach" - Oxford University Press - 1999. 1054 p.
- 101 **Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, et al.** - "Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs". CRC Press - 2010. 3211 p.
- 102 **D'Arcy PF** - "Nitrofurantoin" - Annals of Pharmacotherapy - Juil 1985;19(7-8):540-7 - Disponible en ligne sur : <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/106002808501900706> - [cité le 11 avr 2018]
- 103 **Base de données publique des médicaments** - "Résumé des caractéristiques du produit - FURADANTINE 50 mg, gélule" - Disponible en ligne sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R> - [cité le 11 avr 2018]
- 104 **Griffin JP, D'Arcy PF** - "A Manual of Adverse Drug Interactions" - Elsevier - 1997. 665 p.
- 105 **Cunha BA, Schoch PE, Hage JR** - "Nitrofurantoin: Preferred Empiric Therapy for Community-Acquired Lower Urinary Tract Infections" - Mayo Clinic Proceedings - Déc 2011;86(12):1243-4 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228625/> - [cité le 14 avr 2018]
- 106 **Clinicalcalc.com** - "EUCAST MIC Breakpoints" - Disponible en ligne sur : <http://clinicalcalc.com/eucast/> - [cité le 14 avr 2018]
- 107 **Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H** - "French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy" - 7 févr 2012 - Disponible en ligne sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/690497> - [cité le 13 avr 2018]
- 108 **Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al.** - "The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections" - International Journal of Antimicrobial Agents - sept 2009 ;34(5):407 - Disponible en ligne sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00556347> - [cité le 13 avr 2018]
- 109 **De Mouy D, Janvier F, Mérens A, et al.** - "Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011" - 2012 - Disponible en ligne sur : [http://www.lxbio.fr/wp-content/up\\_files\\_lxbio/2012/12/AFORCOPI-2011-poster-RICAI2012-1.pdf](http://www.lxbio.fr/wp-content/up_files_lxbio/2012/12/AFORCOPI-2011-poster-RICAI2012-1.pdf) - [cité le 13 avr 2018]
- 110 **Martin D, Thibaut-Jovelin S, Fougnot S, Caillon J, Gueudet T, de Mouy D, et al.** - "Prévalence régionale de la production de bêta-lactamase à spectre élargi et de la résistance aux antibiotiques au sein des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires en ville en 2013 en France." - Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire - Juill 2016;(24-25) - Disponible en ligne sur : [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/24-25/2016\\_24-25\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/24-25/2016_24-25_2.html) - [cité le 13 avr 2018]

- 111 **Bertrand X** - "Evolution de la résistance des entérobactéries aux C3G" - 16èmes Journées internationales d'infectiologie - Nancy - Juin 2015 - 28 p. - Disponible en ligne sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-JNI-C3GR-Bertrand.pdf> - [cité le 13 avr 2018]
- 112 **Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM** - "*In Vitro* Antimicrobial Resistance of Urinary *Escherichia coli* Isolates among U.S. Outpatients from 2000 to 2010" - *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - Avr 2012;56(4):2181-3 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3318377/> - [cité le 11 avr 2018]
- 113 **Shanmugam D, Esak SB, Narayanaswamy A** - "Molecular Characterisation of *nfsA* Gene in Nitrofurantoin Resistant Uropathogens" - *Journal of Clinical and Diagnostic Research for doctors* - Juin 2016;10(6):DC05-9 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963644/> - [cité le 14 avr 2018]
- 114 **Lewis DA, Gumede LYE, Van Der Hoven LA, Gita GN de, Kock EJE de, Lange T de, et al.** - "Antimicrobial susceptibility of organisms causing community-acquired urinary tract infections in Gauteng Province, South Africa" - *South African Medical Journal* - 15 mars 2013 ;103(6):377-81 - Disponible en ligne sur : <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/6722> - [cité le 14 avr 2018]
- 115 Sire J-M, Nabeth P, Perrier-Gros-Claude J-D, Bahsoun I, Siby T, Macondo EA, et al. - "Antimicrobial resistance in outpatient *Escherichia coli* urinary isolates in Dakar, Senegal" - *The Journal of Infection in Developing Countries* - 1 déc 2007;1(3):263-8 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734603> - [cité le 14 avr 2018]
- 116 Kothari A, Sagar V - "Antibiotic resistance in pathogens causing community-acquired urinary tract infections in India: a multicenter study" - *The Journal of Infection in Developing Countries* - 1 oct 2008;2(5):354-8 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745502> - [cité le 14 avr 2018]
- 117 **Sandegren L, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson DI** - "Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*" - *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* - 1 sept 2008;62(3):495-503 - Disponible en ligne sur : <https://academic.oup.com/jac/article/62/3/495/733078> - [cité le 14 avr 2018]
- 118 **Giske CG** - "Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin" - *Clinical Microbiology and Infection* - Oct 2015;21(10):899-905 - Disponible en ligne sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15005546> - [cité le 14 avr 2018]
- 119 **Osei Sekyere J** - "Genomic insights into nitrofurantoin resistance mechanisms and epidemiology in clinical Enterobacteriaceae" - *Future Science OA* - 27 Févr 2018 - Disponible en ligne sur : <https://www.future-science.com/doi/full/10.4155/fsoa-2017-0156> - [cité le 14 avr 2018]
- 120 **Pilmis B, Lécuyer H, Lortholary O, Charlier C** - "Enterococcus faecalis-Related Prostatitis Successfully Treated with Moxifloxacin" - *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - 11 janv 2015;59(11):7156-7 - Disponible en ligne sur : <http://aac.asm.org/content/59/11/7156> - [cité le 15 avr 2018]
- 121 **Lipsky BA, Byren I, Hoey CT** - "Treatment of Bacterial Prostatitis" - *Clinical Infectious Diseases* - 15 Juin 2010;50(12):1641-52 - Disponible en ligne sur : <https://academic.oup.com/cid/article/50/12/1641/305217> - [cité le 15 avr 2018]
- 122 **Leroy J** - "Infections urinaires de l'adulte" - Oct 2015 - 70 p. - Disponible en ligne sur : [http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/guides/primair/guides\\_bu/guide\\_inf\\_urinaire\\_v2.pdf](http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/guides/primair/guides_bu/guide_inf_urinaire_v2.pdf) - [cité le 15 avr 2018]
- 123 **CRAT** - "Nitrofurantoïne" - Disponible en ligne sur : [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=374](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=374) - [cité le 15 avr 2018]
- 124 **Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS, McNamara PJ** - "Active transport of nitrofurantoin into human milk" - *Pharmacotherapy* - Juin 2001;21(6):669-75 - Disponible en ligne sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1592/phco.21.7.669.34574> - [cité le 15 avr 2018]

- 125 **Cimolai N, Cimolai T** - "Nitrofurantoin and pregnancy" - Canadian Medical Association Journal - 19 Juin 2007;176(13):1860-1 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891121/> - [cité le 16 avr 2018]
- 126 **Koch-Weser J, Sidel VW, Dexter M, Parish C, Finer DC, Kanarek P** - "Adverse Reactions to Sulfisoxazole, Sulfamethoxazole, and Nitrofurantoin: Manifestations and Specific Reaction Rates During 2,118 Courses of Therapy" - Archives of Internal Medicine - 1 Sept 1971;128(3):399-404 - Disponible en ligne sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/578328> - [cité le 16 avr 2018]
- 127 **Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW** - "Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials" - The Journal of Antimicrobial Chemotherapy - Sept 2015;70(9):2456-64 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066581> - [cité le 16 avr 2018]
- 128 **Penn RG, Griffin JP** - "Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland." - British medical journal - 15 Mai 1982;284(6327):1440-2 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1498323/> - [cité le 16 avr 2018]
- 129 **Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ** - "Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases" - Hepatology - Juin 1988;8(3):599-606 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3371877> - [cité le 16 avr 2018]
- 130 **Kaplowitz N, DeLeve LD** - "Drug-Induced Liver Disease" - Academic Press - 2013. 771 p.
- 131 **Kelly BD, Heneghan MA, Bennani F, Connolly CE, O’Gorman TA** - "Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity mediated by CD8+ T cells" - The American Journal of Gastroenterology - Mai 1998;93(5):819-21 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625135> - [cité le 16 avr 2018]
- 132 **Sorin B, Chambrun MP de, Haroche J, Freund Y, Miyara M, Charlotte F, et al** - "Hépatite auto-immune induite par la nitrofurantoïne : une complication rare à connaître" - La revue de médecine interne - Fév. 2016;37(2):131-134 - Disponible en ligne sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/1027974> - [cité le 17 avr 2018]
- 133 **Averbuch SD, Yungbluth P** - "Fatal pulmonary hemorrhage due to nitrofurantoin" - Archives of Internal Medicine - Févr 1980;140(2):271-3 - Disponible en ligne sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/599614?redirect=true> - [cité le 17 avr 2018]
- 134 **Vahid B, Wildemore BMM** - "Nitrofurantoin Pulmonary Toxicity: A Brief Review" - The Internet Journal of Pulmonary Medicine - 31 déc 2005;6(2) - Disponible en ligne sur : <http://ispub.com/IJPM/6/2/11191> - [cité le 17 avr 2018]
- 135 **Ben-Noun L** - "Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management" - Drug Safety - Août 2000;23(2):143-64 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945376> - [cité le 17 avr 2018]
- 136 **medsafe.govt.nz** - "Pulmonary Reactions with Nitrofurantoin" - Disponible en ligne sur : <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/nitrofurant.htm> - [cité le 17 avr 2018]
- 137 **Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A** - "Adverse reactions to nitrofurantoin: Analysis of 921 reports" - The American Journal of Medicine - 1 Nov 1980;69(5):733-8 - Disponible en ligne sur : [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(80\)90443-X/fulltext](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(80)90443-X/fulltext) - [cité le 17 avr 2018]
- 138 **Mendez JL, Nadrous HF, Hartman TE, Ryu JH** - "Chronic nitrofurantoin-induced lung disease" - Mayo Clinic Proceedings - Oct 2005;80(10):1298-302 - Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16212142> - [cité le 17 avr 2018]

- 139 **Tornay J, Lazor R, Uldry C, Coronado M** - "Pneumopathie toxique à la nitrofurantoïne" - Forum Medical Suisse - 2016;16(45):973-976 - Disponible en ligne sur : <https://medicalforum.ch/fr/resource/jf/journal/file/view/article/smf/fr/fms.2016.02794/fms-02794.pdf/> - [cité le 17 avr 2018].
- 140 **AFSSAPS** - "Commission nationale de pharmacovigilance" - Juillet 2011 - 25 p. - Disponible en ligne sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/99a60cf5689464353d7567fe7c079892.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/99a60cf5689464353d7567fe7c079892.pdf) - [cité le 17 avr 2018]
- 141 **OMS** - "WHO Model List of Essential Medicines 20th List" - Mars 2017 - 62 p. - Disponible en ligne sur : [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf) - [cité le 17 avr 2018]
- 142 **VIDAL** - "Nitrofurantoïne, risque d'effets indésirables graves" - Disponible en ligne sur : [https://www.vidal.fr/actualites/2951/nitrofurantoine\\_risque\\_d\\_effets\\_indesirables\\_graves/](https://www.vidal.fr/actualites/2951/nitrofurantoine_risque_d_effets_indesirables_graves/) - [cité le 11 avr 2018]
- 143 **EurekaSanté** - "MICRODOÏNE - Arrêt de commercialisation" - Disponible en ligne sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-omicrd01-MICRODOINE.html> - [cité le 11 avr 2018]
- 144 **VIDAL** - "FURADOÏNE : arrêt de commercialisation mi-avril 2013" - Disponible en ligne sur : [https://www.vidal.fr/actualites/5917/furadoine\\_arret\\_de\\_commercialisation\\_mi\\_avril\\_2013/](https://www.vidal.fr/actualites/5917/furadoine_arret_de_commercialisation_mi_avril_2013/) - [cité le 11 avr 2018]
- 145 **Le figaro santé.fr** - "Furadantine 50 mg, gélule, boîte de 10 plaquettes thermoformées" - Disponible en ligne sur : <http://sante.lefigaro.fr/medicaments/5536863-furadantine-50mg-gelule-100> - [cité le 24 avr 2018]
- 146 **VIDAL** - "FURADANTINE 50 mg gél - Synthèse" - Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/furadantine-7235.htm> - [cité le 11 avr 2018]
- 147 **Haute Autorité de Santé** - "Avis sur les Médicaments - FURADANTINE" - Janv 2014 - Disponible en ligne sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1720129/fr/furadantine?xtmc=&xtrc=1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1720129/fr/furadantine?xtmc=&xtrc=1) - [cité le 11 avr 2018]
- 148 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Nitrofurantoïne et modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit" - Mars 2006 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-et-modifications-du-Resume-des-Characteristiques-du-Produit> - [cité le 17 avr 2018].
- 149 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Nitrofurantoïne et risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés - Lettre aux professionnels de santé" - Mars 2011 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-et-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-hepatiques-et-pulmonaires-lors-de-traitements-prolonges-Lettre-aux-professionnels-de-sante> - [cité le 17 avr 2018]
- 150 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 7 juillet 2011 - Communiqué" - Juillet 2011 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-7-juillet-2011-Communique> - [cité le 17 avr 2018]
- 151 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Nitrofurantoïne - Restriction d'utilisation en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels de santé" - Mars 2012 - Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-Restiction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante> - [cité le 17 avr 2018]

- 152 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - “Furadantine® 50 mg gélule (nitrofurantoïne) : Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) - Lettre aux professionnels de santé 2014” - Mars 2014 - Disponible en ligne sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/61033/783839/version/1/file/DHPC\\_140401\\_Furadantine.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/61033/783839/version/1/file/DHPC_140401_Furadantine.pdf) - [cité le 17 avr 2018].
- 153 **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** - "Etude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France (Période Mars 2012 – Février 2015)" - Mai 2016 - Disponible en ligne sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/88871/1118049/version/3/file/Rapport\\_Etude+NTF\\_mai2016.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/88871/1118049/version/3/file/Rapport_Etude+NTF_mai2016.pdf) - [cité le 17 avr 2018]
- 154 **Inserm** - “Les bénéfices de la vente d’antibiotiques à l’unité” - 3 Oct 2017 - Disponible en ligne sur : <https://presse.inserm.fr/les-benefices-de-la-vente-dantibiotiques-a-lunite/29613/> - [cité le 29 avr 2018]
- 155 **Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B** - "The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills"- PLoS ONE - 19 Sept 2017;12(9):e0184420 - Disponible en ligne sur : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184420> - [cité le 10 mai 2018]
- 156 **VIDAL** - “Expérimentation de la dispensation à l’unité des antibiotiques : résultats d’une étude de l’Inserm” - Disponible en ligne sur : [https://www.vidal.fr/actualites/22228/experimentation\\_de\\_la\\_dispensation\\_a\\_l\\_unite\\_des\\_antibiotiques\\_resultats\\_d\\_une\\_etude\\_de\\_l\\_inserm/](https://www.vidal.fr/actualites/22228/experimentation_de_la_dispensation_a_l_unite_des_antibiotiques_resultats_d_une_etude_de_l_inserm/) - [cité le 10 mai 2018]

## ANNEXES

### **Annexe 1** : Rappel de l'ANSM sur le respect des indications et le bon usage de la Nitrofurantoïne (extrait du site internet de l'ANSM) [1].



Accueil > S'informer > Points d'inform... > Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage - Point d'Information

#### **Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage - Point d'Information**

26/05/2016



L'ANSM a mis en évidence la persistance d'une utilisation hors du cadre restrictif de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la nitrofurantoïne, de l'ordre de 60 % des prescriptions. Elle souhaite donc renforcer l'information concernant le bon usage de cet antibiotique dont les indications avaient déjà été restreintes en 2012 du fait d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves rapportés. Il est ainsi rappelé que la nitrofurantoïne est réservée au traitement des infections urinaires sous quatre conditions : en traitement curatif et non prophylactique, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5-7 jours).

#### **Rappel**

La nitrofurantoïne (Furadantine) est un antibiotique indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles, chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale. Une utilisation en traitement curatif probabiliste peut toutefois être envisagée, mais uniquement en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou selon les antécédents de cystites chez la patiente. Elle ne doit pas être utilisée dans le traitement des infections urinaires chez l'homme, ni en traitement prophylactique.

#### **Persistance d'une utilisation hors du cadre restrictif de l'AMM de la nitrofurantoïne[1]**

En 2015, l'ANSM a conduit une étude<sup>[2]</sup> pour identifier le profil des patients traités par nitrofurantoïne en France entre mars 2012 et février 2015 et évaluer le respect des indications de l'AMM. A partir de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)<sup>[3]</sup>, une cohorte de près de 8 000 patients (85 % de femmes et 15 % d'hommes) ayant reçu un traitement par nitrofurantoïne a ainsi été analysée.

Il y a été mis en évidence que 60 % des prescriptions étaient non conformes à l'AMM. Parmi celles-ci, la proportion de patients masculins traités par nitrofurantoïne (15 % environ) reste importante malgré l'absence d'indication pour cette population.

#### **Révision de l'AMM avec renforcement de l'information sur le bon usage**

Au vu de ces résultats, l'AMM de la Furadantine a été modifiée afin de renforcer le bon usage du médicament, en particulier sur les aspects suivants :

- Durée de prescription limitée à 7 jours pour un traitement curatif.
- Explicitation de la contre-indication sur l'utilisation en traitement prophylactique (continu ou intermittent).
- Révision des schémas posologiques :
  - 300 mg par jour en 3 prises chez la femme adulte,
  - 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille et l'adolescente
- Ajout d'une information sur les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques qui devront être précisés aux patientes et sur les risques liés à la réintroduction de la nitrofurantoïne, dans la mesure où ces atteintes peuvent être d'origine immuno-allergique.
- Une surveillance particulière est également recommandée chez les patients âgés, population pour laquelle la prescription devra tenir compte de la fonction rénale.

*L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.*

*Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.*

[1] En 2005, une enquête nationale officielle de pharmacovigilance avait révélé une utilisation non conforme à l'AMM et un risque d'effets pulmonaires et hépatiques graves. Cette enquête a été actualisée en 2014, montrant la persistance d'un mésusage de cette spécialité. Compte tenu de son profil de risques, les indications de l'AMM avaient été restreintes en mars 2012.

[2] Etude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France (mars 2012 - février 2015) – Rapport d'étude.

[3] Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : Echantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française, contenant des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins.



## Annexe 2 : Résultats de l'enquête locale (1<sup>ère</sup> partie).

|    |               |                                  | H    | F |                    |                         |                      |     |                     |            |                            |                                                         |
|----|---------------|----------------------------------|------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|-----|---------------------|------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
|    | Patient       | Age au moment de la prescription | Sexe |   | Date de délivrance | Qualité du prescripteur | Date de Prescription | RVT | Durée du traitement | Posologie  | Nombre de boîtes délivrées | Validation de la prescription selon les recommandations |
|    |               |                                  | H    | F |                    |                         |                      |     |                     |            |                            |                                                         |
| 1  | Patiente n°1  | 91                               |      | x | 09/02/2017         | Generaliste             | 09/02/2017           |     | abs                 | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 2  | Patiente n°2  | 40                               |      | x | 04/01/2017         | Generaliste             | 04/01/2017           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 3  | Patiente n°3  | 69                               |      | x | 23/12/2016         | Psychiatre              | 23/12/2016           |     | 10j                 | 1x3        | 2                          | non                                                     |
| 4  | Patiente n°1  | 90                               |      | x | 09/12/2016         | Generaliste             | 09/12/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 5  | Patiente n°3  | 69                               |      | x | 23/11/2016         | Psychiatre              | 23/11/2016           |     | 10j                 | 1x3        | 2                          | non                                                     |
| 6  | Patiente n°4  | 78                               |      | x | 18/11/2016         | Generaliste             | 18/11/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | oui                                                     |
| 7  | Patiente n°5  | 72                               |      | x | 14/11/2016         | Generaliste             | 07/11/2016           |     | abs                 | abs        | 1                          | non                                                     |
| 8  | Patient n°6   | 73                               | x    |   | 10/11/2016         | Generaliste             | 10/11/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | non                                                     |
| 9  | Patiente n°7  | 71                               |      | x | 07/11/2016         | Generaliste             | 07/11/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 10 | Patiente n°8  | 48                               |      | x | 31/10/2016         | Generaliste             | 31/10/2016           |     | 5j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 11 | Patient n°9   | 58                               | x    |   | 28/10/2016         | Generaliste             | 28/10/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 12 | Patiente n°10 | 87                               |      | x | 27/10/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           | r1  | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 13 | Patiente n°1  | 90                               |      | x | 14/10/2016         | Generaliste             | 14/10/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 14 | Patiente n°11 | 76                               |      | x | 14/10/2016         | Generaliste             | 14/10/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 15 | Patiente n°12 | 76                               |      | x | 06/10/2016         | Generaliste             | 06/10/2016           |     | abs                 | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 16 | Patiente n°5  | 72                               |      | x | 16/09/2016         | Generaliste             | 16/09/2016           |     | abs                 | abs        | 1                          | non                                                     |
| 17 | Patiente n°13 | 47                               |      | x | 13/09/2016         | Generaliste             | 13/09/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 18 | Patiente n°14 | 58                               |      | x | 23/08/2016         | Generaliste             | 22/08/2016           |     | 5j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 19 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 23/08/2016         | Gastro-Enterologue      | 15/07/2016           | r1  | 1mois               | 1 le matin | 2                          | non                                                     |
| 20 | Patiente n°12 | 76                               |      | x | 23/08/2016         | Generaliste             | 23/08/2016           |     | abs                 | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 21 | Patient n°1   | 90                               |      | x | 11/08/2016         | Generaliste             | 11/08/2016           |     | 10j                 | 1x3        | 2                          | non                                                     |
| 22 | Patient n°3   | 69                               |      | x | 03/08/2016         | Psychiatre              | 03/08/2016           |     | 8j                  | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 23 | Patiente n°15 | 53                               |      | x | 03/08/2016         | Gynecologue             | 08/07/2016           | AR  | 7j                  | 2x3        | 2                          | non                                                     |
| 24 | Patiente n°10 | 87                               |      | x | 30/07/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           | AR  | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 25 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 29/07/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           |     | abs                 | abs        | 1                          | non                                                     |
| 26 | Patient n°16  | 61                               |      | x | 28/07/2016         | Generaliste             | 26/07/2016           |     | 7j                  | 1x2        | 1                          | non                                                     |
| 27 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 15/07/2016         | Gastro-Enterologue      | 15/07/2016           | AR  | 1mois               | 1 le matin | 2                          | non                                                     |
| 28 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 20/06/2016         | Generaliste             | 20/06/2016           |     | abs                 | abs        | 1                          | non                                                     |
| 29 | Patient n°12  | 76                               |      | x | 01/06/2016         | Generaliste             | 27/05/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 30 | Patient n°17  | 69                               |      | x | 25/05/2016         | Generaliste             | 25/05/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 31 | Patient n°18  | 29                               |      | x | 20/05/2016         | Generaliste             | 19/05/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 32 | Patient n°19  | 66                               |      | x | 11/05/2016         | Generaliste             | 11/05/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | oui                                                     |
| 33 | Patient n°3   | 69                               |      | x | 09/05/2016         | Psychiatre              | 09/05/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 34 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 04/05/2016         | Gastro-Enterologue      | 01/04/2016           |     | 1mois               | 1 le matin | 2                          | non                                                     |
| 35 | Patient n°20  | 60                               | x    |   | 19/04/2016         | Oncologue               | 19/04/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | non                                                     |
| 36 | Patient n°12  | 76                               |      | x | 19/04/2016         | Generaliste             | 19/04/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 37 | Patient n°10  | 87                               |      | x | 15/04/2016         | Generaliste             | 15/04/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 38 | Patient n°3   | 68                               |      | x | 14/04/2016         | Psychiatre              | 13/04/2016           |     | 1mois               | 1x3        | 4                          | non                                                     |
| 39 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 07/04/2016         | Gastro-Enterologue      | 01/04/2016           |     | 1mois               | 1 le matin | 2                          | non                                                     |
| 40 | Patient n°21  | 90                               |      | x | 30/03/2016         | Generaliste             | 30/03/2016           |     | 5j                  | 2x3        | 1                          | oui                                                     |
| 41 | Patient n°22  | 85                               |      | x | 26/03/2016         | Gynecologue             | 25/03/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 1                          | oui                                                     |
| 42 | Patient n°3   | 68                               |      | x | 09/03/2016         | Psychiatre              | 09/03/2016           |     | 8j                  | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 43 | Patient n°23  | 27                               |      | x | 04/03/2016         | Generaliste             | 03/03/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | oui                                                     |
| 44 | Patient n°24  | 64                               | x    |   | 25/02/2016         | Generaliste             | 25/02/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 1                          | non                                                     |
| 45 | Patient n°17  | 69                               |      | x | 24/02/2016         | Generaliste             | 24/02/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 1                          | oui                                                     |
| 46 | Patient n°25  | 76                               | x    |   | 22/02/2016         | Oncologue               | 22/02/2016           |     | 8j                  | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 47 | Patient n°12  | 76                               |      | x | 17/02/2016         | Generaliste             | 17/02/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | oui                                                     |
| 48 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 10/02/2016         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | r4  | 10j                 | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 49 | Patient n°26  | 68                               |      | x | 04/02/2016         | Generaliste             | 04/02/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 1                          | oui                                                     |
| 50 | Patient n°27  | 83                               |      | x | 28/01/2016         | Generaliste             | 28/01/2016           |     | 7j                  | 2x3        | 1                          | oui                                                     |
| 51 | Patient n°28  | 25                               |      | x | 21/01/2016         | Urgentiste              | 31/12/2015           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | oui                                                     |
| 52 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 14/01/2016         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | r3  | 10j                 | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 53 | Patient n°29  | 68                               |      | x | 12/01/2016         | Psychiatre              | 12/01/2016           |     | 1mois               | 1x3        | 4                          | non                                                     |
| 54 | Patient n°23  | 82                               |      | x | 11/01/2016         | Generaliste             | 11/01/2016           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 55 | Patient n°30  | 78                               |      | x | 26/12/2015         | Generaliste             | 26/12/2015           |     | 7j                  | 2x3        | 2                          | oui                                                     |
| 56 | Patient n°3   | 68                               |      | x | 21/12/2015         | Psychiatre              | 21/12/2015           |     | 10j                 | 1x3        | 2                          | non                                                     |
| 57 | Patient n°10  | 86                               |      | x | 17/12/2015         | Generaliste             | 17/12/2015           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 58 | Patient n°12  | 75                               |      | x | 11/12/2015         | Generaliste             | 11/12/2015           |     | abs                 | 1x3        | 1                          | non                                                     |
| 59 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 10/12/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | r2  | 10j                 | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 60 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 10/11/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | r1  | 10j                 | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 61 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 16/10/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | AR  | 10j                 | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 62 | Patient n°31  | 64                               |      | x | 07/10/2015         | Generaliste             | 02/10/2015           |     | 8j                  | 2x3        | 3                          | non                                                     |
| 63 | Patient n°32  | 61                               |      | x | 24/09/2015         | Generaliste             | 22/09/2015           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 64 | Patient n°12  | 75                               |      | x | 23/09/2015         | Generaliste             | 23/09/2015           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 65 | Patient n°5   | 71                               |      | x | 18/09/2015         | Gastro-Enterologue      | 10/04/2015           | r4  | abs                 | abs        | 1                          | non                                                     |
| 66 | Patient n°33  | 82                               |      | x | 15/09/2015         | Generaliste             | 14/09/2015           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 67 | Patient n°27  | 83                               |      | x | 14/09/2015         | Generaliste             | 14/09/2015           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |
| 68 | Patient n°34  | 78                               |      | x | 11/09/2015         | Generaliste             | 11/09/2015           |     | 7j                  | 1x3        | 1                          | oui                                                     |



## Annexe 3 : Résultats de l'enquête locale (2<sup>ème</sup> partie).

|    |              |                    |                         |                      | 1 fois/ mois et +                      | 1 fois/ Trim | Moins Souvent | HTA                   | Asthme/BPCO | Diabète | Traitement Psy | Autres                |
|----|--------------|--------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------------------|--------------|---------------|-----------------------|-------------|---------|----------------|-----------------------|
|    | Patient      | Date de délivrance | Qualité du prescripteur | Date de Prescription | Régularité de fréquentation du patient |              |               | Pathologies Associées |             |         |                |                       |
|    |              |                    |                         |                      | 1 fois/ mois et +                      | 1 fois/ Trim | Moins Souvent | HTA                   | Asthme/BPCO | Diabète | Traitement Psy | Autres                |
| 1  | Patient n°1  | 09/02/2017         | Generaliste             | 09/02/2017           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                | THS                   |
| 2  | Patient n°2  | 04/01/2017         | Generaliste             | 04/01/2017           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 3  | Patient n°3  | 23/12/2016         | Psychiatre              | 23/12/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 4  | Patient n°1  | 09/12/2016         | Generaliste             | 09/12/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                |                       |
| 5  | Patient n°3  | 23/11/2016         | Psychiatre              | 23/11/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 6  | Patient n°4  | 18/11/2016         | Generaliste             | 18/11/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                | antalgique            |
| 7  | Patient n°5  | 14/11/2016         | Generaliste             | 07/11/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 8  | Patient n°6  | 10/11/2016         | Generaliste             | 10/11/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 9  | Patient n°7  | 07/11/2016         | Generaliste             | 07/11/2016           | x                                      |              |               |                       |             |         |                | thyroïde              |
| 10 | Patient n°8  | 31/10/2016         | Generaliste             | 31/10/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 11 | Patient n°9  | 28/10/2016         | Generaliste             | 28/10/2016           |                                        | x            |               | x                     |             |         |                |                       |
| 12 | Patient n°10 | 27/10/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     | antalgique            |
| 13 | Patient n°1  | 14/10/2016         | Generaliste             | 14/10/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                | THS                   |
| 14 | Patient n°11 | 14/10/2016         | Generaliste             | 14/10/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                |                       |
| 15 | Patient n°12 | 06/10/2016         | Generaliste             | 06/10/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 16 | Patient n°5  | 16/09/2016         | Generaliste             | 16/09/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 17 | Patient n°13 | 13/09/2016         | Generaliste             | 13/09/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 18 | Patient n°14 | 23/08/2016         | Generaliste             | 22/08/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 19 | Patient n°5  | 23/08/2016         | Gastro-Enterologue      | 15/07/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 20 | Patient n°12 | 23/08/2016         | Generaliste             | 23/08/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 21 | Patient n°1  | 11/08/2016         | Generaliste             | 11/08/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                | ths                   |
| 22 | Patient n°3  | 03/08/2016         | Psychiatre              | 03/08/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 23 | Patient n°15 | 03/08/2016         | Gynecologue             | 08/07/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 24 | Patient n°10 | 30/07/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     | antalgique            |
| 25 | Patient n°5  | 29/07/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 26 | Patient n°16 | 28/07/2016         | Generaliste             | 26/07/2016           |                                        | x            |               |                       |             |         |                | antalgique raloxifene |
| 27 | Patient n°5  | 15/07/2016         | Gastro-Enterologue      | 15/07/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 28 | Patient n°5  | 20/06/2016         | Generaliste             | 20/06/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 29 | Patient n°12 | 01/06/2016         | Generaliste             | 27/05/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 30 | Patient n°17 | 25/05/2016         | Generaliste             | 25/05/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | THS                   |
| 31 | Patient n°18 | 20/05/2016         | Generaliste             | 19/05/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 32 | Patient n°19 | 11/05/2016         | Generaliste             | 11/05/2016           | x                                      |              |               |                       |             |         |                | thyroïde              |
| 33 | Patient n°3  | 09/05/2016         | Psychiatre              | 09/05/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 34 | Patient n°5  | 04/05/2016         | Gastro-Enterologue      | 01/04/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 35 | Patient n°20 | 19/04/2016         | Oncologue               | 19/04/2016           | x                                      |              |               |                       |             | x       |                | HTB prostate          |
| 36 | Patient n°12 | 19/04/2016         | Generaliste             | 19/04/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 37 | Patient n°10 | 15/04/2016         | Generaliste             | 15/04/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     | antalgique            |
| 38 | Patient n°3  | 14/04/2016         | Psychiatre              | 13/04/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 39 | Patient n°5  | 07/04/2016         | Gastro-Enterologue      | 01/04/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 40 | Patient n°21 | 30/03/2016         | Generaliste             | 30/03/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     | thyroïde antalgique   |
| 41 | Patient n°22 | 26/03/2016         | Gynecologue             | 25/03/2016           |                                        |              | x             | x                     |             |         |                |                       |
| 42 | Patient n°3  | 09/03/2016         | Psychiatre              | 09/03/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 43 | Patient n°23 | 04/03/2016         | Generaliste             | 03/03/2016           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 44 | Patient n°24 | 25/02/2016         | Generaliste             | 25/02/2016           | x                                      |              |               | x                     | x           |         |                | cancer antalgique     |
| 45 | Patient n°17 | 24/02/2016         | Generaliste             | 24/02/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | THS                   |
| 46 | Patient n°25 | 22/02/2016         | Oncologue               | 22/02/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         |                | cancer                |
| 47 | Patient n°12 | 17/02/2016         | Generaliste             | 17/02/2016           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 48 | Patient n°5  | 10/02/2016         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 49 | Patient n°26 | 04/02/2016         | Generaliste             | 04/02/2016           | x                                      |              |               | x                     | x           | x       |                | antalgique            |
| 50 | Patient n°27 | 28/01/2016         | Generaliste             | 28/01/2016           | x                                      |              |               |                       |             |         | hypnotique     | antalgique            |
| 51 | Patient n°28 | 21/01/2016         | Urgentiste              | 31/12/2015           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 52 | Patient n°5  | 14/01/2016         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 53 | Patient n°3  | 12/01/2016         | Psychiatre              | 12/01/2016           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 54 | Patient n°29 | 11/01/2016         | Generaliste             | 11/01/2016           | x                                      |              |               |                       |             |         |                | antalgique            |
| 55 | Patient n°30 | 26/12/2015         | Generaliste             | 26/12/2015           |                                        |              | x             |                       |             |         |                |                       |
| 56 | Patient n°3  | 21/12/2015         | Psychiatre              | 21/12/2015           | x                                      |              |               | x                     |             |         | x              | thyroïde              |
| 57 | Patient n°10 | 17/12/2015         | Generaliste             | 17/12/2015           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     | antalgique            |
| 58 | Patient n°12 | 11/12/2015         | Generaliste             | 11/12/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 59 | Patient n°5  | 10/12/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 60 | Patient n°5  | 10/11/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 61 | Patient n°5  | 16/10/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 62 | Patient n°31 | 07/10/2015         | Generaliste             | 02/10/2015           | x                                      |              |               |                       |             |         |                | THS Thyroïde          |
| 63 | Patient n°32 | 24/09/2015         | Generaliste             | 22/09/2015           | x                                      |              |               |                       |             |         |                | THS                   |
| 64 | Patient n°12 | 23/09/2015         | Generaliste             | 23/09/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       |                |                       |
| 65 | Patient n°5  | 18/09/2015         | Gastro-Enterologue      | 10/04/2015           | x                                      |              |               | x                     |             | x       | x              |                       |
| 66 | Patient n°33 | 15/09/2015         | Generaliste             | 14/09/2015           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     |                       |
| 67 | Patient n°27 | 14/09/2015         | Generaliste             | 14/09/2015           | x                                      |              |               |                       |             |         | hypnotique     | antalgique            |
| 68 | Patient n°34 | 11/09/2015         | Generaliste             | 11/09/2015           | x                                      |              |               | x                     |             |         | hypnotique     |                       |

## Annexe 4 : Résultats de l'enquête locale (3<sup>ème</sup> partie).

|    |              |                    |                         |                      | non                                                                                  | 1 fois | 2 fois | 3 fois et + | non                                                                          | 1 fois                   | 2 fois                          | 3 fois et +  |
|----|--------------|--------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|
|    | Patient      | Date de délivrance | Qualité du prescripteur | Date de Prescription | le patient a-t-il déjà reçu un traitement par furadantine dans les 6 mois précédents |        |        |             | A-t-il déjà été traité par d'autres antibiotiques dans les 6 mois précédents |                          |                                 |              |
|    |              |                    |                         |                      | non                                                                                  | 1 fois | 2 fois | 3 fois et + | non                                                                          | 1 fois                   | 2 fois                          | 3 fois et +  |
| 1  | Patient n°1  | 09/02/2017         | Generaliste             | 09/02/2017           |                                                                                      |        | x      |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 2  | Patient n°2  | 04/01/2017         | Generaliste             | 04/01/2017           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 3  | Patient n°3  | 23/12/2016         | Psychiatre              | 23/12/2016           |                                                                                      |        | x      |             |                                                                              |                          | amoxicilline                    |              |
| 4  | Patient n°1  | 09/12/2016         | Generaliste             | 09/12/2016           |                                                                                      |        | x      |             |                                                                              | FQ                       |                                 |              |
| 5  | Patient n°3  | 23/11/2016         | Psychiatre              | 23/11/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              | amoxicilline             |                                 |              |
| 6  | Patient n°4  | 18/11/2016         | Generaliste             | 18/11/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 7  | Patient n°5  | 14/11/2016         | Generaliste             | 07/11/2016           |                                                                                      |        |        | x           | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 8  | Patient n°6  | 10/11/2016         | Generaliste             | 10/11/2016           |                                                                                      |        |        |             |                                                                              |                          |                                 |              |
| 9  | Patient n°7  | 07/11/2016         | Generaliste             | 07/11/2016           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              | FQ                       |                                 |              |
| 10 | Patient n°8  | 31/10/2016         | Generaliste             | 31/10/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 11 | Patient n°9  | 28/10/2016         | Generaliste             | 28/10/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 12 | Patient n°10 | 27/10/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              |                          | fosfomycine                     |              |
| 13 | Patient n°1  | 14/10/2016         | Generaliste             | 14/10/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              | FQ                       |                                 |              |
| 14 | Patient n°11 | 14/10/2016         | Generaliste             | 14/10/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 15 | Patient n°12 | 06/10/2016         | Generaliste             | 06/10/2016           |                                                                                      |        |        | x           | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 16 | Patient n°5  | 16/09/2016         | Generaliste             | 16/09/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | augmentin                |                                 |              |
| 17 | Patient n°13 | 13/09/2016         | Generaliste             | 13/09/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 18 | Patient n°14 | 23/08/2016         | Generaliste             | 22/08/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 19 | Patient n°5  | 23/08/2016         | Gastro-Enterologue      | 15/07/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | augmentin                |                                 |              |
| 20 | Patient n°12 | 23/08/2016         | Generaliste             | 23/08/2016           |                                                                                      |        | x      |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 21 | Patient n°1  | 11/08/2016         | Generaliste             | 11/08/2016           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              | FQ                       |                                 |              |
| 22 | Patient n°3  | 03/08/2016         | Psychiatre              | 03/08/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              |                          |                                 | amoxicilline |
| 23 | Patient n°15 | 03/08/2016         | Gynécologue             | 08/07/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 24 | Patient n°10 | 30/07/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              | amoxicilline             |                                 | fosfomycine  |
| 25 | Patient n°5  | 29/07/2016         | Generaliste             | 29/07/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | augmentin                |                                 |              |
| 26 | Patient n°16 | 28/07/2016         | Generaliste             | 26/07/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 27 | Patient n°5  | 15/07/2016         | Gastro-Enterologue      | 15/07/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | augmentin                |                                 |              |
| 28 | Patient n°5  | 20/06/2016         | Generaliste             | 20/06/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | augmentin                |                                 |              |
| 29 | Patient n°12 | 01/06/2016         | Generaliste             | 27/05/2016           |                                                                                      |        |        | x           | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 30 | Patient n°17 | 25/05/2016         | Generaliste             | 25/05/2016           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              |                          | C3G                             | fosfomycine  |
| 31 | Patient n°18 | 20/05/2016         | Generaliste             | 19/05/2016           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              | FQ                       |                                 |              |
| 32 | Patient n°19 | 11/05/2016         | Generaliste             | 11/05/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 33 | Patient n°3  | 09/05/2016         | Psychiatre              | 09/05/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              |                          | amoxicilline                    |              |
| 34 | Patient n°5  | 04/05/2016         | Gastro-Enterologue      | 01/04/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | augmentin                |                                 |              |
| 35 | Patient n°20 | 19/04/2016         | Oncologue               | 19/04/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 36 | Patient n°12 | 19/04/2016         | Generaliste             | 19/04/2016           |                                                                                      |        | x      |             |                                                                              |                          |                                 |              |
| 37 | Patient n°10 | 15/04/2016         | Generaliste             | 15/04/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              | amoxicilline fosfomycine |                                 |              |
| 38 | Patient n°3  | 14/04/2016         | Psychiatre              | 13/04/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              | amoxicilline             |                                 |              |
| 39 | Patient n°5  | 07/04/2016         | Gastro-Enterologue      | 01/04/2016           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              |                          |                                 |              |
| 40 | Patient n°21 | 30/03/2016         | Generaliste             | 30/03/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 41 | Patient n°22 | 26/03/2016         | Gynécologue             | 25/03/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 42 | Patient n°3  | 09/03/2016         | Psychiatre              | 09/03/2016           |                                                                                      |        | x      |             |                                                                              |                          | amoxicilline                    |              |
| 43 | Patient n°23 | 04/03/2016         | Generaliste             | 03/03/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 44 | Patient n°24 | 25/02/2016         | Generaliste             | 25/02/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 45 | Patient n°17 | 24/02/2016         | Generaliste             | 24/02/2016           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              |                          | fosfomycine - amoxicilline- c3g |              |
| 46 | Patient n°25 | 22/02/2016         | Oncologue               | 22/02/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 47 | Patient n°12 | 17/02/2016         | Generaliste             | 17/02/2016           |                                                                                      |        | x      |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 48 | Patient n°5  | 10/02/2016         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           |                                                                                      |        |        | x           |                                                                              |                          |                                 |              |
| 49 | Patient n°26 | 04/02/2016         | Generaliste             | 04/02/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 50 | Patient n°27 | 28/01/2016         | Generaliste             | 28/01/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              |                          | fosfomycine                     |              |
| 51 | Patient n°28 | 21/01/2016         | Urgentiste              | 31/12/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 52 | Patient n°5  | 14/01/2016         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           |                                                                                      |        |        | x           | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 53 | Patient n°3  | 12/01/2016         | Psychiatre              | 12/01/2016           |                                                                                      | x      |        |             |                                                                              |                          | amoxicilline                    |              |
| 54 | Patient n°29 | 11/01/2016         | Generaliste             | 11/01/2016           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 55 | Patient n°30 | 26/12/2015         | Generaliste             | 26/12/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 56 | Patient n°3  | 21/12/2015         | Psychiatre              | 21/12/2015           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              |                          | amoxicilline                    |              |
| 57 | Patient n°10 | 17/12/2015         | Generaliste             | 17/12/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 58 | Patient n°12 | 11/12/2015         | Generaliste             | 11/12/2015           |                                                                                      | x      |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 59 | Patient n°5  | 10/12/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           |                                                                                      |        |        | x           | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 60 | Patient n°5  | 10/11/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           |                                                                                      |        | x      |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 61 | Patient n°5  | 16/10/2015         | Gastro-Enterologue      | 02/10/2015           |                                                                                      | x      |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 62 | Patient n°31 | 07/10/2015         | Generaliste             | 02/10/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 63 | Patient n°32 | 24/09/2015         | Generaliste             | 22/09/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 64 | Patient n°12 | 23/09/2015         | Generaliste             | 23/09/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 65 | Patient n°5  | 18/09/2015         | Gastro-Enterologue      | 10/04/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 66 | Patient n°33 | 15/09/2015         | Generaliste             | 14/09/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |
| 67 | Patient n°27 | 14/09/2015         | Generaliste             | 14/09/2015           | x                                                                                    |        |        |             |                                                                              | fosfomycine              |                                 |              |
| 68 | Patient n°34 | 11/09/2015         | Generaliste             | 11/09/2015           | x                                                                                    |        |        |             | x                                                                            |                          |                                 |              |

**Annexe 5** : Comparaison sur l'utilisation de la nitrofurantoïne entre l'enquête nationale entre Mars 2012 et Février 2015 et notre enquête locale entre Août 2015 et Février 2017.

|                                                                                     | Enquête Nationale            | %              | Notre enquête avant les nouvelles recommandations - Enquête locale n°1 | %            | Notre enquête après les nouvelles recommandations - Enquête locale n°2 | %           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Nombre total de cures                                                               | 10390                        |                | 39                                                                     |              | 29                                                                     |             |
| Nombre de patients traités                                                          | 7660                         |                | 22                                                                     |              | 17                                                                     |             |
| Nombre de patients ayant reçu plusieurs cures                                       | 1407                         | 18,4%          | 6                                                                      | 27,3%        | 5                                                                      | 29,4%       |
| Nombre moyen de cures/patient                                                       | 1,36                         |                | 1,77                                                                   |              | 1,71                                                                   |             |
| Nombre de femmes traitées                                                           | 6542                         | 85,4%          | 19                                                                     | 86,4%        | 15                                                                     | 88,2%       |
| Nombre total de cures chez les femmes                                               | 8852                         | 85,2%          | 36                                                                     | 92,3%        | 27                                                                     | 93,1%       |
| Nombre de femmes ayant reçu plusieurs cures                                         | 1187                         | 18,1%          | 6                                                                      | 31,6%        | 5                                                                      | 33,3%       |
| Nombre d'hommes traités                                                             | 1118                         | 14,6%          | 3                                                                      | 13,6%        | 2                                                                      | 11,8%       |
| Nombre total de cures chez les hommes                                               | 1538                         | 14,8%          | 3                                                                      | 7,7%         | 2                                                                      | 6,9%        |
| Nombre d'hommes ayant reçu plusieurs cures                                          | 220                          | 19,7%          | 0                                                                      | 0%           | 0                                                                      | 0%          |
| Délai moyen entre 2 cures pour une même patiente                                    | 106 jours                    |                | 53 jours                                                               |              | 53 jours                                                               |             |
| Délai médian entre 2 cures                                                          | 70 jours                     |                | 36 jours                                                               |              | 56 jours                                                               |             |
| Age moyen des femmes                                                                | 56,9                         |                | 70,1                                                                   |              | 71,5                                                                   |             |
| Nombre de femmes de plus de 75 ans                                                  | 1749                         | 26,7%          | 12                                                                     | 63,2%        | 11                                                                     | 73,3%       |
| Age moyen des hommes                                                                | 66,6                         |                | 70,1                                                                   |              | 68,9                                                                   |             |
| Nombre de hommes de plus de 75 ans                                                  | 402                          | 36,0%          | 1                                                                      | 33,3%        | 0                                                                      | 0%          |
| Nombre de cures ordonnées par un généraliste chez les femmes                        | 4562                         | 51,5%          | 21                                                                     | 58,3%        | 21                                                                     | 77,8%       |
| Nombre de cures ordonnées par un généraliste chez les hommes                        | 605                          | 39,3%          | 1                                                                      | 33,3%        | 2                                                                      | 100,0%      |
| Nombre de cures dont la durée de traitement est supérieure à 7 jours                | 770                          | 7,4%           | 13                                                                     | 33,3%        | 6                                                                      | 20,7%       |
| Nombre de femmes ayant reçu une antibiothérapie autre que NTF dans les 6 mois avant | 3798                         | 58,1%          | 5                                                                      | 26,3%        | 5                                                                      | 33,3%       |
| Nombre de hommes ayant reçu une antibiothérapie autre que NTF dans les 6 mois avant | Non Mentionné dans l'enquête | Non Calculable | 0                                                                      | 0%           | 0                                                                      | 0%          |
| <b>Taux de conformité des prescriptions</b>                                         |                              | <b>40,0%</b>   |                                                                        | <b>56,4%</b> |                                                                        | <b>3,4%</b> |



**NOM : GENIEYS**

**PRÉNOM : Yannick**

**TITRE : Suivi des recommandations de l'ANSM pour l'utilisation de la Nitrofurantoïne dans les infections urinaires - Vision locale dans une pharmacie d'officine**

**DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur BERGÉ Mathieu**

---

**RÉSUMÉ :** Parmi les infections urinaires, les cystites sont les plus nombreuses et représentent un motif très fréquent de consultations. D'origine bactérienne, leur traitement fait appel à la prescription d'antibiotiques dont l'efficacité est de plus en plus impactée par des phénomènes de résistances. La nitrofurantoïne est indiquée dans le traitement de certaines cystites et présente l'avantage de ne pas connaître de résistances majeures notamment chez *Escherichia Coli*. Cependant, son utilisation est souvent non conforme à son indication comme l'a révélé une enquête menée en France par l'ANSM en 2016 avec 60% de prescriptions non conformes, malgré plusieurs rappels successifs faits aux professionnels de santé. Cette thèse aura donc pour objectif d'évaluer le suivi et le respect des dernières recommandations de l'ANSM concernant ce médicament par le biais d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine.

---

**MOTS-CLÉS :** Infections urinaires – Cystites - Résistances aux antibiotiques – Nitrofurantoïne - Recommandations de l'ANSM - Enquête de conformité.

---

**Monitoring of ANSM recommendations for the use of Nitrofurantoin in urinary tract infections - Local vision in a pharmacy**

**ABSTRACT :** Among urinary tract infections, cystitis are the most numerous and represent a very frequent reason for consultations. With bacterial origin, their treatment involves the prescription of antibiotics whose effectiveness is increasingly impacted by resistance phenomena. Nitrofurantoin is indicated in the treatment of certain cystitis and has the advantage of not knowing of any major resistance especially in *Escherichia coli*. However its use is often inconsistent with its indication as revealed by a survey conducted in France by ANSM in 2016 with 60% of non-compliant prescriptions despite several successive reminders made to health professionals. This thesis will aim to assess the monitoring and compliance with the latest recommendations made by ANSM about this drug through a survey in a pharmacy.

**KEYWORDS :** Urinary tract infections - Cystitis - Antibiotic resistance - Nitrofurantoin - ANSM recommendations - Compliance survey.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III

Faculté des sciences pharmaceutiques

35, chemin des maraîchers

31062 Toulouse cedex 9