

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2014

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BOUMEDIEN-ZELLAT Kawther

Étude de l'utilisation des antibiotiques dans les infections urinaires basses communautaires chez la femme : impact sur l'antibiorésistance et amélioration de la prise en charge à l'officine

Le

11 avril 2024

Directeur de thèse : CHAPUY-REGAUD Sabine

JURY :

Président : BERNARDES-GENISSON Vania
1er assesseur : CHAPUY-REGAUD Sabine
2ème assesseur : DEGUARA Charles

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Chimie analytique
Mme WHITE-KONING M.	Droit Pharmaceutique
	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Aux membres du jury,

À Madame Chapuy-Regaud Sabine, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'encadrer ma thèse et de m'avoir aussi bien orienté avec beaucoup de disponibilités et de précieux conseils qui m'ont permis de rédiger cette thèse.

À Madame Bernardes-Genisson Vania, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et merci aussi pour votre disponibilité et vos encouragements.

À Monsieur Deguara Charles, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter cette invitation et merci pour votre implication et votre gentillesse en tant que maître de stage.

À ma famille,

À mes parents, merci pour m'avoir toujours soutenue et encouragée tout au long de mes études.

À mon frère et mes sœurs, merci pour vos encouragements et tous les bons moments passés ensemble.

À toi, Moustapha, merci pour ton soutien quotidien, tes encouragements et pour tout le reste.

À mes amies et ma cousine, merci pour votre joie de vivre, votre bienveillance et vos encouragements.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont contribué à mon apprentissage pour exercer ce métier.

Table des matières

Introduction	12
I. La cystite chez la femme	13
1. Définitions et classification	13
1.1. Infections communautaires et nosocomiales	13
1.2. Infections urinaires simples et à risque de complications.....	13
1.3. Cystite aiguë simple	14
1.4. Infections urinaires graves	14
1.5. Cystite récidivante	15
1.6. Pyélonéphrite aiguë (PNA).....	15
1.7. Colonisation urinaire	15
2. Epidémiologie	15
3. Facteurs de risque de cystites	16
3.1. L'anatomie des voies urinaires féminines	16
3.2. Les malformations anatomiques et l'obstruction de l'urètre	16
3.3. L'âge	16
3.4. La grossesse.....	17
3.5. Les facteurs comportementaux.....	17
3.6. Les autres facteurs	17
4. Physiopathologie	18
4.1. Rappel de l'anatomie de l'appareil urinaire	18
4.2. Pathogénèse des cystites simples causées par <i>E. coli</i>	19
4.2.1. Contamination urétrale et migration vers la vessie.....	19
4.2.2. Adhésion, invasion et colonisation de la vessie	20
4.2.3. Exfoliation et dissémination	22
4.2.4. Protéases et toxines permettant la nutrition des bactéries.....	22
4.3. Pathogénèse des cystites récidivantes.....	23
4.4. Principaux pathogènes retrouvés dans les infections urinaires et leurs facteurs de virulence.....	24
4.4.1. Principales bactéries responsables d'infections urinaires simples.....	25
4.4.2. Agents pathogènes responsables d'infections urinaires à risque de complication...	26
5. Symptômes	27
6. Diagnostic	28
6.1. Diagnostic d'une cystite aiguë simple : la bandelette urinaire	28
6.2. Diagnostic d'une infection urinaire autre qu'une cystite aiguë simple : l'ECBU.....	29
6.2.1. Prélèvement	29
6.2.2. Interprétation des résultats.....	30
7. Bactériurie asymptomatique durant la grossesse	32

II. Traitements des cystites communautaires chez la femme	33
1. Antibiothérapies des cystites	33
1.1. Cystite simple	34
1.2. Cystite à risque de complication	35
1.3. Cystite aiguë récidivante	36
1.4. Colonisation bactérienne et cystite de la femme enceinte.....	37
1.4.1. Colonisation urinaire	37
1.4.2. Cystite	38
2. Exemples de thérapies innovantes en cours d'étude.....	39
2.1. Vaccins ciblant l'adhérence bactérienne.....	39
2.2. Vaccins ciblant les sidérophores	40
2.3. Petites molécules ciblant l'adhérence bactérienne	40
2.4. Phagothérapie	40
2.5. Thérapies immunomodulatrices	41
III. L'antibiorésistance	42
1. Etat des lieux de la consommation d'antibiotiques et de l'antibiorésistance	43
1.1. Consommation d'antibiotiques en ville	43
1.2. Résistance d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques en France et dans le monde.....	45
1.2.1. En France	45
1.2.2. Dans le monde.....	48
2. Mécanismes de résistances aux antibiotiques	49
2.1. Production de betalactamases.....	50
➤ Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE)	50
➤ Les céfotaximases (CTX-MS)	50
➤ Les Enzymes AmpC.....	51
➤ Les oxacillinases (OXA)	51
➤ Carbapénèmases.....	51
2.2. Changement morphologique et formation de biofilms	51
2.3. Autres mécanismes retrouvés.....	52
2.3.1. Efflux des antibiotiques	52
2.3.2. Modification de la cible médicamenteuse	52
3. Facteurs de risque d'antibiorésistance	53
4. Impact sanitaire et économique de l'antibiorésistance	54
4.1. Impact sanitaire.....	54
4.2. Impact économique.....	55
IV. Etude de l'utilisation des antibiotiques dans les cystites chez la femme	57
1. Introduction	57
2. Méthodologie	57
2.1. Critères d'inclusion	57

2.2. Distribution.....	58
2.3. Questionnaire.....	58
3. Résultats.....	59
3.1. Présentation de l'échantillon	59
3.1.1. Prévalence des cystites dans l'échantillon.....	60
3.1.2. Présentation de la fréquence des cystites par tranche d'âge dans l'échantillon.....	60
3.2. Présentation des prescriptions médicales	61
3.2.1. Examens complémentaires réalisés	61
3.2.2. Médicaments prescrits	62
3.2.3. Echec du traitement avec nouvelle consultation et changement de traitement	64
3.3. Utilisation des médicaments par les patientes	64
3.3.1. Respect de la prescription	64
3.3.2. Automédication, antibioprophylaxie et ordonnance anticipée.....	65
3.3.3. Prise de compléments alimentaires	65
3.3.4. Connaissances concernant la cystite et l'antibiorésistance.....	66
4. Analyse des résultats.....	66
4.1. Analyse des pratiques de prescription.....	66
4.2. Analyse des résistances aux traitements	67
4.3. Analyse de l'utilisation des antibiotiques par les patientes.....	68
4.4. Analyse des connaissances sur les infections urinaires et l'antibiorésistance.....	69
5. Conclusion.....	69
V. Amélioration de la prise en charge de la cystite chez la femme en officine et maîtrise de l'antibiorésistance.....	70
1. Prise en charge de la cystite chez la femme en officine : approche d'épargne des antibiotiques	70
1.1. Prévenir le risque d'infection	70
1.1.1. Éducation thérapeutique des patients	70
1.1.2. Rappel des mesures hygiéno-diététiques.....	71
1.2. Traitements prophylactiques non antibiotiques.....	72
1.2.1. Canneberge (ou cranberry en anglais)	72
1.2.2. D-mannose	73
1.2.3. Probiotiques	73
1.2.4. Hormonothérapie chez les femmes ménopausées.....	74
1.2.5. Immunomodulateurs et vaccins en perspective	74
1.3. Délivrance des antibiotiques pour une cystite.....	75
1.3.1. Evolution de la prise en charge en pharmacie : BU et délivrance conditionnelle.....	75
1.3.2. Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques.....	77
2. Comment maîtriser le phénomène d'antibiorésistance ?.....	80
2.1. Echelle mondiale	80
2.2. Echelle européenne.....	83

2.3. Echelle nationale	83
2.4. Outils à disposition des professionnels de santé pour la lutte contre l'antibiorésistance	86
2.4.1. Fiches synthétiques de l'HAS pour le choix et les durées d'antibiothérapie pour les infections bactériennes communautaires	86
2.4.2. Outils électroniques d'aide à la prescription	86
2.4.3. Ordonnance de non-prescription	86
2.4.4. Téléconsultation et prescription d'antibiotiques	86
2.4.5. Informations sur la disponibilité des antibiotiques en ville.....	87
2.4.6. Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et antibiogrammes ciblés	87
2.4.7. Mobilisation des étudiants en santé	88
2.4.8. Communication auprès des patients.....	88
2.4.9. Voyages et transmission d'entérobactéries multirésistantes	89
2.5. A l'échelle individuelle.....	89
Conclusion	91
BIBLIOGRAPHIE	92
Annexes	98
Annexe 1 : Algorithme de prise en charge d'une cystite aigue simple chez la femme adulte.	98
Annexe 2 : Algorithme de prise en charge d'une cystite à risque de complication chez la femme adulte.	98
Annexe 3 : Algorithme de prise en charge d'une cystite récidivante chez la femme adulte.	98
Annexe 4 : Algorithme de prise en charge d'une bactériurie chez la femme enceinte.....	99
Annexe 5 : Algorithme de prise en charge d'une cystite chez la femme enceinte.....	99
Annexe 6 : Questionnaire distribué aux patientes de la Pharmacie du Raisin.	100
Annexe 7 : Logigramme de l'Assurance maladie pour la prise en charge à l'officine d'une gêne fonctionnelle urinaire chez la femme adulte et la réalisation d'une bandelette urinaire.	103

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Pathogénèse des infections urinaires _____	20
Figure 2 : Schéma de la structure du biofilm lors d'une infection par E. coli _____	21
Figure 3 : Mécanisme d'action de la yersiniabactine _____	22
Figure 4 : Les différentes étapes de l'infection par E.coli _____	23
Figure 5 : Épidémiologie des infections urinaires _____	25
Figure 6 : Développement de l'antibiorésistance _____	42
Figure 7 : Scénarios de l'impact de l'antibiorésistance en 2050 sur le PIB mondial _____	56
Figure 8 : Action du D-mannose _____	73
Figure 9 : Bandelette urinaire _____	76
Figure 10 : Usage des antibiotiques _____	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Seuil de bactériurie retenu pour les infections urinaires _____	31
Tableau 2 : Prévalence de la résistance aux antibiotiques en France en 2016 parmi les souches d'E. coli responsables d'infections urinaires communautaires chez l'adulte _____	47
Tableau 3 : Caractéristiques de la canneberge _____	72
Tableau 4 : Caractéristiques du D-mannose _____	73

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament
BLSE : Bêta-lactamase à spectre élargi
BU : Bandelette urinaire
C3G : Céphalosporines de 3^e génération
CBI : Communauté bactérienne intracellulaire
CMG : Collège de la Médecine Générale
COX : Cyclo-oxygénase
CPias : Centres d'Appui pour la prévention des infections associées aux soins
CTX-MS : Céfotaximases
DDJ : Dose définie journalière
DGS : Direction générale de la santé
EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
E-BLSE : Entérobactéries sécrétrices présentant des beta-lactamases à spectre élargi
ECBU : Examen cytobactériologique des urines
ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control
EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ExPEC : *Escherichia coli* pathogène extra-intestinaux
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute autorité de santé
IU : Infection urinaire
KPC : *K. pneumoniae* carbapénémase
MBL : Métallo-β-lactamases
OCDE : Organisation de coopération et de développement économique
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONERBA : Observatoire national d'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
OXA : Oxacillinase
PIB : Produit intérieur brut
PNA : Pyélonéphrite aigue
Primo : Prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins, en soins de ville et en secteur médico-social
RAM : Résistance aux antimicrobiens
RéPias : Réseau de Prévention des infections associées aux soins
RIQ : Réservoir intracellulaire quiescent
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique
SNDS : Système national des données de santé
Spares : Surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé
SPF : Santé publique France
SPILF : Société de pathologies des infections de langue française
UPEC : *Escherichia coli* uropathogène

Introduction

Les infections urinaires (IU) touchent chaque année environ 150 millions de personnes, ce qui en fait l'une des infections bactériennes les plus répandues dans le monde (1). Les IU sont un ensemble d'infections qui peuvent être localisées au niveau de l'urètre (urétrite), de la vessie (cystite) ou des reins (pyélonéphrite). La cystite communautaire est l'IU la plus fréquente (1), et l'une des plus courantes chez les femmes. Environ 50 % d'entre elles présenteront au moins un épisode de cystite à un moment de leur vie (2).

Les nombreuses recherches menées dans le domaine de la physiopathologie des IU ainsi que l'augmentation significative des taux de résistance aux antimicrobiens (RAM) incitent à revoir la stratégie de prise en charge globale de ces infections.

L'utilisation d'antibiotiques dans les infections urinaires est courante, malheureusement ces derniers ne préviennent pas le risque de récurrence qui touche jusqu'à un quart des femmes après une IU initiale (3). De plus, cette consommation suscite des inquiétudes croissantes en raison de son rôle dans la promotion de l'antibiorésistance. Les femmes, en particulier, sont exposées à un risque accru d'IU, et une utilisation inadéquate d'antibiotiques au sein de cette population entraîne des conséquences significatives.

Tant en France qu'à l'échelle mondiale, les infections communautaires et le développement de l'antibiorésistance représentent des enjeux majeurs en matière de santé publique, entraînant d'importantes répercussions sur la prise en charge médicale. L'augmentation de l'antibiorésistance pose un défi croissant de santé publique en rendant le traitement des infections plus complexe et plus coûteux. Par conséquent, il est impératif de comprendre la pathogenèse des infections urinaires ainsi que les mécanismes sous-jacents à l'antibiorésistance afin de prévenir l'apparition d'une infection et de développer des thérapeutiques innovantes, alternatives aux traitements antibiotiques pour ralentir la progression de l'antibiorésistance et minimiser son impact sur la santé publique (3,4).

En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien d'officine occupe un rôle central dans la lutte contre l'antibiorésistance et la sensibilisation à ce phénomène. Sa mission est de promouvoir la bonne utilisation des antibiotiques et de rappeler que, dans de nombreux cas, des mesures hygiéno-diététiques peuvent suffire à prévenir les infections urinaires communautaires.

Cette thèse a pour principal objectif d'évaluer l'utilisation des antibiotiques lors de cystites communautaires chez les femmes, tout en identifiant les facteurs qui contribuent à l'antibiorésistance. À cette fin, un questionnaire a été mis en place au sein de la pharmacie du Raisin, où je travaille. Ce questionnaire a été proposé à toutes les femmes de plus de 18 ans ayant reçu un traitement antibiotique pour une cystite. L'objectif est de mieux appréhender les pratiques et les perceptions des femmes concernant l'utilisation des antibiotiques dans le cadre d'une cystite. Les résultats de ce questionnaire offriront une meilleure compréhension des facteurs qui influencent l'utilisation des antibiotiques chez les femmes atteintes d'une infection urinaire basse. De plus, ils permettront de formuler des recommandations pour améliorer la prise en charge des patientes à l'officine, réduisant ainsi le risque d'antibiorésistance.

I. La cystite chez la femme

1. Définitions et classification

Dans cette partie, nous allons commencer par définir les principaux termes importants pour une meilleure compréhension générale des infections urinaires. Tout d'abord, rappelons que les infections du tractus urinaire sont des affections variées qui peuvent affecter différentes régions de l'appareil urinaire, comprenant la vessie, les reins et l'urètre. Durant cette étude, je me suis particulièrement intéressée aux IU de la vessie aussi connues sous le nom de cystites. Elles représentent la majorité des infections urinaires et sont particulièrement fréquentes chez les femmes (2).

1.1. Infections communautaires et nosocomiales

Les infections urinaires sont généralement classées en deux grandes catégories. Les infections communautaires, dont nous allons parler tout au long de cette thèse, sont contractées dans la collectivité, en dehors d'un établissement de santé et sont traitées en ville (5). Les infections nosocomiales sont généralement associées à des soins et sont contractées pendant ou à la suite d'une hospitalisation. Elles se déclarent au moins 48 heures après une hospitalisation et sont le plus souvent dues à des interventions invasives. Les infections urinaires représentent la majorité des infections nosocomiales (6). De manière générale, les infections nosocomiales sont des IU à risque de complication et les pathogènes incriminés sont plus résistants que ceux impliqués dans des IU communautaires (7).

1.2. Infections urinaires simples et à risque de complications

Les infections urinaires peuvent également être classées en infections urinaires simples, qui surviennent chez les patients qui n'ont pas de facteur de risque de complication, et en infections urinaires à risque de complication, qui surviennent chez les patients présentant au moins l'un des facteurs de risque que nous allons citer. Globalement, les IU simples affectent des personnes en bonne santé n'ayant aucune anomalie structurelle ou neurologique des voies urinaires et non enceinte (3). Cette classification est importante car elle dicte la stratégie diagnostique et thérapeutique qui sera adoptée selon qu'il s'agisse d'une infection simple ou présentant un risque de complication (8). Ces dernières exposent à un risque d'échec thérapeutique plus important (7). Le terme « infection urinaire compliquée » précédemment employé a été remplacé par le terme « infection urinaire à risque de complication » par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) dans la mise à jour des recommandations de 2015. Ce terme permet de mieux mettre en évidence les facteurs de risque liés au terrain du patient qui peuvent rendre l'infection plus grave ou plus difficile à traiter (9).

Il est essentiel de présenter et d'identifier les facteurs de risque lorsqu'une infection se manifeste car cela permet d'adopter une prise en charge optimale. Les éléments prédisposant à des complications lors d'une infection urinaire comprennent :

1. Toute altération, qu'elle soit d'ordre organique ou fonctionnel, de l'appareil urinaire, indépendamment de sa nature, qu'il s'agisse de résidus post-mictionnels, de reflux vésico-urétral, de lithiase, de tumeur, ou d'intervention récente.
2. Le sexe masculin, en raison du risque accru d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles telles que les épидидymites ou les prostatites.

3. La grossesse, car comme nous le verrons plus loin les infections urinaires peuvent entraîner des conséquences néfastes pour la mère et le nouveau-né.
4. Les personnes âgées : cela englobe les patients de plus de 65 ans présentant plus de 3 critères de fragilité tels que définis selon les critères de Fried, détaillés ci-dessous, ou les individus de plus de 75 ans. Les critères de Fried, définissent le sujet âgé selon l'âge et la fragilité combinés. La fragilité, en termes gériatriques, est donc caractérisée par la présence d'au moins 3 critères parmi les suivants :
 - Une perte de poids non-intentionnelle au cours de l'année précédente
 - Une démarche lente,
 - Une faible endurance,
 - Des signes de faiblesse ou de fatigue,
 - Une diminution de l'activité physique (8).

Au-delà de 75 ans, il est rare de trouver des individus ne présentant aucun facteur de risque de complication.

5. Une immunodépression sévère.

Bien qu'il n'existe pas de données précises dans la littérature permettant de déterminer les situations d'immunodépressions entraînant des IU compliquées, il a été admis par consensus professionnel que les immunodépressions sévères, par exemple dans un contexte d'administration d'immunomodulateurs, de cirrhose ou de transplantation peuvent être associées à un risque accru de complications d'infections urinaires.

6. Une insuffisance rénale chronique sévère, définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.

Le diabète était autrefois considéré comme un facteur de risque de complication, mais ce n'est plus le cas bien que les IU soient observées de manière plus fréquente chez les personnes diabétiques (8,9).

1.3. Cystite aigue simple

La cystite est une infection urinaire localisée au niveau de la vessie. En France d'après l'Assurance maladie, elle est due dans 90% des cas à la bactérie *Escherichia coli* uropathogène (UPEC) (10), mais d'autres bactéries ou micro-organismes peuvent également être impliqués. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes en raison principalement de l'anatomie féminine qui favorise l'infection (11). On parle de cystite simple aiguë quand elle guérit rapidement avec ou sans traitement chez un patient sans facteur de risque de complication. Pour simplifier, on peut dire que toutes les IU qui ne sont pas simples seront pris en charge comme des IU à risque de complication (7).

Par définition, chez les hommes, il n'existe pas de cystite simple (9).

1.4. Infections urinaires graves

Les infections urinaires graves se compliquent d'un sepsis grave ou d'un choc septique, ou nécessitent un geste chirurgical ou urologique (drainage chirurgical ou interventionnel), et ne guériront qu'après (9).

Il faut ici souligner que lorsque l'un des critères de gravité est observé, le risque d'infection urinaire causée par une entérobactérie à β -lactamase à spectre étendu (BLSE-E) doit être étudié car cela va beaucoup influencer le choix du traitement antibiotique (8).

1.5. Cystite récidivante

Une cystite est dite récidivante si on observe au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs (8).

1.6. Pyélonéphrite aiguë (PNA)

La PNA aussi appelée infection urinaire haute (11) est une infection généralement bactérienne touchant le parenchyme rénal (13).

1.7. Colonisation urinaire

La colonisation urinaire se réfère à une bactériurie asymptomatique, il n'y a pas de seuil spécifique de bactériurie à l'exception des cas de grossesse où les colonisations urinaires doivent être traitées avec un seuil de bactériurie $\geq 10^5$ UFC/mL (8,12). Conformément aux recommandations de la HAS, le dépistage et le traitement ne sont préconisés que pour les femmes enceintes ou pour les patients avant certaines procédures génito-urinaires invasives (8,12,14).

2. Epidémiologie

Les IU constituent un défi de santé mondial, touchant chaque année environ 150 millions de personnes à travers le monde. La prévalence est nettement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec un ratio compris entre 5:1 et 8:1. En effet, environ 50 % des femmes connaîtront au moins une infection urinaire dans leur vie, principalement sous forme de cystite (3).

Les infections urinaires posent un défi croissant en raison de l'augmentation des uropathogènes multirésistants. L'utilisation d'antibiotiques pour traiter la cystite aiguë ne garantit pas la prévention des récurrences, un quart des femmes ayant contracté une cystite initiale connaîtront des récurrences dans les 6 mois, certaines ayant jusqu'à 6 infections ou plus par an (15). Ces chiffres font des IU l'une des affections bactériennes les plus courantes chez les femmes, représentant environ 25 % de toutes les infections (16). Elles demeurent l'une des principales raisons pour lesquelles les femmes consultent un médecin généraliste. En France, on estime que chaque année 4 à 6 millions de personnes souffrent d'infections urinaires (17,18).

Cependant les IU ne concernent pas que les femmes, elles affectent également les enfants, constituant l'une des infections bactériennes les plus fréquentes dans l'enfance. Durant la période néonatale, les IU sont plus fréquentes notamment chez les prématurés. A partir de l'âge d'un an, les filles sont plus susceptibles d'être atteintes d'une IU que les garçons. Deux pics d'apparition d'IU sont observés dans l'enfance, le premier, au cours de la première année de vie et le second, entre 2 et 4 ans, coïncidant avec l'âge de l'apprentissage de la propreté. A l'âge de 7 ans, environ 7,8 % des filles et 1,7 % des garçons auront une IU et à l'âge de 16 ans 11,3 % des filles et 3,6 % des garçons développeront une IU. Le taux de récurrence est assez important compris entre 30 et 50 % particulièrement chez les jeunes filles (19).

Ainsi, chez les hommes, les infections urinaires sont plus fréquentes pendant la période néonatale, la petite enfance et chez les personnes âgées, notamment à cause de l'hypertrophie de la prostate qui favorise la rétention urinaire (3). Les infections urinaires infantiles peuvent entraîner des complications graves telles que des cicatrices rénales, de l'hypertension artérielle et une insuffisance rénale, c'est

pour cela que la prise en charge rapide chez l'enfant est importante afin de mieux contenir ces complications (19).

Le travail effectué pour cette thèse porte uniquement sur les infections urinaires et notamment les cystites chez les femmes adultes, mais il me semblait important de souligner que d'autres catégories de population pouvaient également être concernées notamment à certaines périodes de la vie. Globalement, à l'âge adulte, les cystites sont nettement plus fréquentes chez les femmes du fait d'une longueur de l'urètre plus courte que chez les hommes qui favorise par conséquent l'ascension des pathogènes dans le tractus urinaire (18).

On peut par ailleurs dire qu'il existe des pics d'infections urinaires aux âges extrêmes de la vie donc durant l'enfance, et chez les personnes âgées. Chez les femmes, une prévalence plus élevée est observée pour les femmes enceintes et ménopausées (20).

3. Facteurs de risque de cystites

La cystite peut causer une gêne importante et une altération considérable de la qualité de vie. Bien que cette affection puisse toucher tout le monde, certaines personnes présentent un risque plus élevé de développer une cystite que d'autres. Les facteurs de risque de la cystite peuvent inclure des caractéristiques anatomiques, des comportements liés au mode de vie et un terrain médical sous-jacent.

3.1. L'anatomie des voies urinaires féminines

L'anatomie des voies urinaires féminines est un facteur de risque majeur pour les cystites. Contrairement aux hommes, les femmes ont un urètre plus court (environ 20 centimètres pour les hommes contre 3 à 4 centimètres pour les femmes), ce qui réduit la distance que les uropathogènes doivent parcourir pour atteindre la vessie. L'ouverture de l'urètre à proximité de la vulve la rend plus vulnérable à l'introduction de bactéries lors de la miction ou des rapports sexuels. La proximité de l'anus et de l'urètre augmente également le risque de contamination fécale (20,21).

3.2. Les malformations anatomiques et l'obstruction de l'urètre

Les obstructions telles que les calculs rénaux, les malformations ou les tumeurs peuvent empêcher la vidange complète de la vessie, augmentant ainsi le risque d'infection bactérienne.

Le prolapsus des organes pelviens qui empêche la miction complète de la vessie et l'incontinence urinaire dû à un vieillissement du tissu conjonctif, affecteraient entre 30 et 50 % des femmes de plus de 50 ans. Ces anomalies génito-urinaires fonctionnelles augmentent la fréquence des IU (20).

3.3. L'âge

Le risque d'infection urinaire augmente avec l'âge. Après la ménopause, le déficit en œstrogènes est la principale raison de l'augmentation de la prévalence des IU chez la femme. En effet, ce déficit entraîne l'atrophie progressive de l'épithélium vaginal, et la carence en glycogène restreint le nombre de bactéries lactiques ce qui fait que le vagin sera colonisé par de nouvelles bactéries telles que l'UPEC

qui, comme nous l'avons vu peut facilement se propager par contamination et infecter les voies urinaires (20).

Chez les personnes âgées vivant à domicile, l'un des indicateurs les plus solides pour prédire le développement d'infections urinaires est la présence d'infections urinaires antérieures. Dans une étude portant sur des femmes ménopausées âgées de 55 à 75 ans, le fait d'avoir des antécédents d'IU augmentait le risque d'IU de plus de quatre fois par rapport aux femmes ménopausées qui n'avaient pas connu d'infections antérieures.

La présence d'incontinence, de dysfonctionnement mictionnel ou de sondage urinaire est souvent à l'origine d'une vidange incomplète de la vessie ce qui augmente le risque de colonisation de la vessie. Enfin, avec l'âge, le système immunitaire est souvent plus affaibli ce qui favorise également l'infection (22).

3.4. La grossesse

Les modifications hormonales pendant la grossesse, ainsi que la compression de la vessie par l'utérus, favorisent la stase urinaire et une mauvaise évacuation de la vessie.

La grossesse est responsable de changements physiologiques et anatomiques des voies urinaires. Tout d'abord, le pH urinaire durant la grossesse devient basique et donc propice à la croissance des bactéries de même que la glycosurie, la protéinurie et l'acidourie. En plus de ces modifications, le bassinet du rein et les uretères se dilatent dès la huitième semaine de grossesse et la vessie se retrouve déplacée vers le haut et l'avant. L'association de la compression progressive de la vessie par l'utérus qui s'agrandit et de la relaxation des muscles lisses (induite par la sécrétion de progestérone), causant une diminution du péristaltisme des uretères, entraîne une stase urinaire (20,23).

3.5. Les facteurs comportementaux

Les rapports sexuels favorisent la remontée des pathogènes au niveau de la vessie. Ainsi des rapports fréquents et récents augmentent le risque d'IU. Pour prévenir l'infection, la miction après un rapport sexuel est fortement recommandée.

De plus, l'utilisation de spermicides ou de diaphragmes vaginaux utilisés à des fins contraceptives ainsi que l'utilisation excessive de produits d'hygiène intime peut modifier le pH vaginal. Ceci conduit à un changement de flore locale qui favorise le développement de bactéries impliquées dans les infections (1,10,20).

3.6. Les autres facteurs

Il existe une prédisposition génétique aux infections urinaires récurrentes, des antécédents d'infections urinaires chez une ou plusieurs femmes de la famille au premier degré sont susceptibles d'augmenter le risque d'infections urinaires récidivantes chez l'enfant. De plus, certains polymorphismes des récepteurs de type Toll et d'autres variations génétiques liées à la réponse immunitaire, pourraient être responsables d'un risque accru d'infections urinaires (24).

4. Physiopathologie

4.1. Rappel de l'anatomie de l'appareil urinaire

Avant d'aborder la pathogenèse, il est important de faire un bref rappel sur la structure de l'appareil urinaire afin de mieux comprendre où peuvent être localisées les principales infections et le processus d'infection en lui-même. Tout d'abord, rappelons que l'appareil urinaire exerce une fonction vitale en filtrant le sang pour éliminer les déchets métaboliques et l'excès d'eau. En plus de cette tâche de purification, il maintient l'équilibre des ions et des solutés dans le sang tout en régulant le volume sanguin et la pression artérielle (1).

L'appareil urinaire assure la formation, le transport, le stockage et l'expulsion coordonnée de l'urine, permettant ainsi le nettoyage des voies urinaires en éliminant les micro-organismes qui pourraient y pénétrer. Cet ensemble de processus contribue à maintenir la santé et l'équilibre fonctionnel de l'appareil urinaire, en éliminant les déchets du corps et en évacuant les micro-organismes potentiellement nuisibles.

Au niveau anatomique, il peut être divisé en deux parties.

On retrouve une partie supérieure haute située dans l'abdomen, en arrière de la cavité péritonéale qui comprend :

- Deux reins en forme de haricots, ils sont situés dans chaque fosse lombaire, de part et d'autre de la colonne vertébrale et sont vascularisés par les artères rénales droite et gauche. Le sang purifié quittera le rein par la veine rénale. Le tissu fonctionnel du rein, appelé parenchyme rénal est constitué de néphrons, il élabore l'urine, qui sera ensuite filtrée dans les calices (3 pour chaque rein), ces derniers se réunissent pour former le bassinet, qui collecte l'urine.
- Deux uretères d'environ 22 à 30 cm de longueur, qui relient les 2 bassinets de chaque rein à la vessie et permettent l'écoulement de l'urine vers la vessie.

La partie inférieure de l'appareil urinaire comprend :

- La vessie qui est un organe musculaire creux et extensible qui stocke l'urine venant des uretères puis, lorsqu'elle est pleine, se contracte et évacue l'urine vers l'urètre, on parle de miction. Chez les femmes, la base de la vessie et de l'urètre repose sur le vagin.
- L'urètre, est le conduit qui permet l'acheminement de l'urine à l'extérieur du corps. Il est entouré d'un sphincter urétral qui s'ouvre lors de la miction et se ferme pendant la phase de remplissage. La morphologie de l'urètre varie significativement entre les sexes. Chez l'homme, il présente une longueur comprise entre 13 et 20 cm et est enveloppé par la prostate qui forme un genre de gaine autour de lui, et il s'ouvre à l'extrémité du gland pénien. En revanche, chez la femme, l'urètre est nettement plus court (3,8 à 5,1 cm) et s'ouvre au niveau de la vulve. Cette différence marquée de morphologie explique pourquoi les femmes sont bien plus susceptibles de développer des infections urinaires, car les agents pathogènes qui peuvent être présents à l'extérieur du corps dans la région péri-urétrale pourront plus aisément remonter vers la vessie (24).

Dans cette thèse, nous nous concentrons spécifiquement sur la cystite. Cependant, il est important de noter que les infections urinaires ne se limitent pas à la cystite, et peuvent prendre diverses formes. Les infections urinaires peuvent donc également se présenter sous forme de pyélonéphrite, de prostatite, d'épididymite et d'urétrite. Elles se manifestent par des symptômes variés, nécessitant des approches spécifiques pour leur diagnostic et leur traitement (1).

4.2. Pathogenèse des cystites simples causées par *E. coli*

La pathogenèse des IU a fait l'objet de deux revues dans le journal Nature Review Microbiology, la première en 2015 (11) et la seconde en 2020 (4). J'en fais ici une synthèse, complétée d'éléments plus récents de la littérature.

Les IU simples et plus précisément les cystites affectent en général des personnes, notamment des femmes, en bonne santé et ne présentant aucune anomalie de tractus urinaire.

Lors d'une cystite, on retrouve un agent uropathogène généralement bactérien présent naturellement au niveau du tube digestif (colon, rectum), qui va contaminer la région péri-urétrale. L'agent responsable est principalement la bactérie *Escherichia coli* uropathogène, impliquée dans plus de 80% des infections urinaires simples communautaires (1) et 90 % des cystites (10). Celle-ci colonise l'urètre et remonte jusqu'à la vessie, se fixe aux cellules épithéliales superficielles (cellules à facettes ou cellules parapluies) puis les colonise. Par la suite, une réponse inflammatoire de l'hôte est mise en place avec notamment la sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires et l'arrivée des neutrophiles sur le site d'infection. Ces derniers commencent à éliminer les bactéries extracellulaires tandis que certaines bactéries échappent à la réponse immunitaire, soit par l'invasion des cellules hôtes, soit par des changements morphologiques qui entraînent une résistance aux neutrophiles. Les bactéries intracellulaires qui ont échappé à l'élimination par les neutrophiles vont se multiplier et former un biofilm. Ces bactéries vont ensuite produire des toxines et des protéases qui induisent des dommages aux cellules hôtes et libèrent des nutriments essentiels qui favorisent la survie bactérienne et l'ascension potentielle vers les reins (1,4).

4.2.1. Contamination urétrale et migration vers la vessie

L'infection de la vessie débute tout d'abord par une contamination accidentelle de la région péri-urétrale. En effet, le tube digestif contient diverses bactéries constituant le microbiote et la présence de bactéries au niveau péri-urétral est expliquée par plusieurs facteurs détaillés précédemment. Une fois les bactéries dans l'urètre, elles peuvent remonter le long de celui-ci grâce à leurs flagelles et pili et se retrouve dans la vessie (Figure 1a)(4).

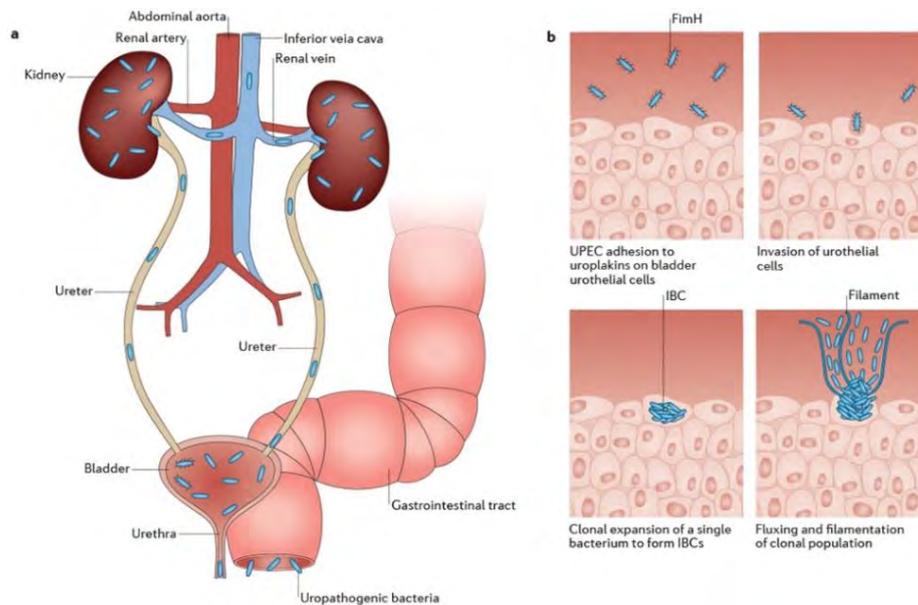


FIGURE 1 PATHOGENESE DES INFECTIONS URINAIRES

4.2.2. Adhésion, invasion et colonisation de la vessie

Lors d'une cystite simple, les uropathogènes, vont se servir de leurs nombreux facteurs de virulence pour coloniser et envahir la vessie. L'épithélium vésical aussi appelé uroépithélium est composé de cellules parapluies (ou cellules facettaires superficielles), de cellules intermédiaires et de cellules basales. Tout d'abord pour adhérer et s'introduire dans les cellules, les pathogènes utilisent des adhésines telles que FimH à l'extrémité des pili de type 1 qui reconnaissent des récepteurs à la surface des cellules épithéliales. La pathogenèse décrite ici est celle de la principale bactérie responsable de cystites simples : *E. coli*. Pour les autres uropathogènes les facteurs de virulence peuvent varier. *E. coli* se lie à des composants protéiques appelés uroplakines, qu'on retrouve au niveau de la membrane apicale des cellules parapluies grâce à ses pili de type 1 et à leurs extrémités FimH (4).

Lorsque FimH, avec une spécificité stéréochimique se lie à l'uroplakine mannosylée (4), cela déclenche un réarrangement de l'actine (retrouvée au niveau de la membrane des cellules épithéliales) et favorise l'internalisation bactérienne par des mécanismes inconnus. La conformation « relâchée » de l'adhésine FimH permet une forte affinité pour le mannose (4). Une autre interaction a lieu entre FimH et l'intégrine $\alpha 3 \beta 1$ exprimées à la surface des cellules uroépithéliales ce qui induit également un réarrangement de l'actine en activant les GTPases de la famille Rho, notamment les protéines Rac. Ce processus déclenche finalement l'invasion bactérienne (11).

L'uroépithélium dispose d'un mécanisme intrinsèque de défense innée contre l'invasion de l'UPEC. Ce processus dépend de l'expression du récepteur de type Toll 4 (TLR4) par les cellules uroépithéliales. Lorsque TLR4 est activé par les lipopolysaccharides (LPS) libérés par l'UPEC, il stimule l'adénylyl cyclase 3 (AC3) à générer de l'AMP cyclique. Cette molécule induit ensuite l'exocytose de l'UPEC dans des vésicules, vers la membrane plasmique apicale des cellules parapluies. Cependant, l'UPEC peut s'échapper des vésicules par un mécanisme inconnu et se trouve dans le cytoplasme des cellules parapluies. L'UPEC parvient donc à échapper à l'expulsion en contournant le processus d'exocytose (4,11).

Une fois dans le cytoplasme, et afin de contourner les mécanismes de défense, comprenant la réponse immunitaire, la présence d'agents antimicrobiens, ou d'autres stress tels que la famine avec un environnement limité en fer et défavorable sur le plan nutritionnel, les agents uropathogènes forment une communauté bactérienne intracellulaire (CBI) qui va par la suite constituer un biofilm (Figure 1b).

Ce processus de formation du biofilm s'effectue grâce à la présence d'ADN extracellulaire (ADNe), d'exopolysaccharides, de pili, de flagelles, et d'autres fibres adhésives qui agissent comme un échafaudage. Pour *E.coli*, les pili de type 1, l'antigène 43, la phosphoéthanolamine cellulose et les fibres de surface adhésives appelées curli agissent comme des médiateurs des interactions inter-bactériennes et permettent la formation de ce biofilm et sa fixation aux surfaces. Une fois solidement établi, le biofilm crée une barrière physique permettant aux bactéries d'être en sécurité (Figure 2)(27). En effet, il va permettre aux bactéries d'échapper aux traitements antimicrobiens et à la réponse immunitaire en assurant leur présence dans l'environnement intracellulaire. La formation de CBI semble être un mécanisme fréquent mis en place par UPEC. En effet, ces communautés ont été mises en évidence dans les cellules uroépithéliales exfoliées récupérées dans l'urine de patients souffrant d'infections urinaires aiguës et n'ont pas été détectée dans les cellules de l'urine de sujets sains non infectés. Elles ont également été retrouvées dans de nombreux modèles murins. Une étude portant sur 105 patientes présentant une IU à *E. coli* a mis en évidence la présence de ce biofilm chez 62 % des patientes contre 1% dans le groupe témoin (4,11).

Le biofilm, dont la formation est favorisée par l'environnement pauvre en oxygène de la vessie, permet donc à l'UPEC de survivre dans un environnement hostile et de pouvoir ensuite coloniser d'autres cellules hôtes naïves. Par ce mécanisme, les bactéries sont donc protégées de l'expulsion, des antibiotiques et de la réponse immunitaire de l'hôte.

La maturation de ces CBI entraîne la dispersion des bactéries, facilitant ainsi leur invasion d'autres cellules hôtes. Ce mécanisme permet à l'UPEC de réintégrer un nouveau cycle de CBI, favorisant la persistance de l'infection (4).

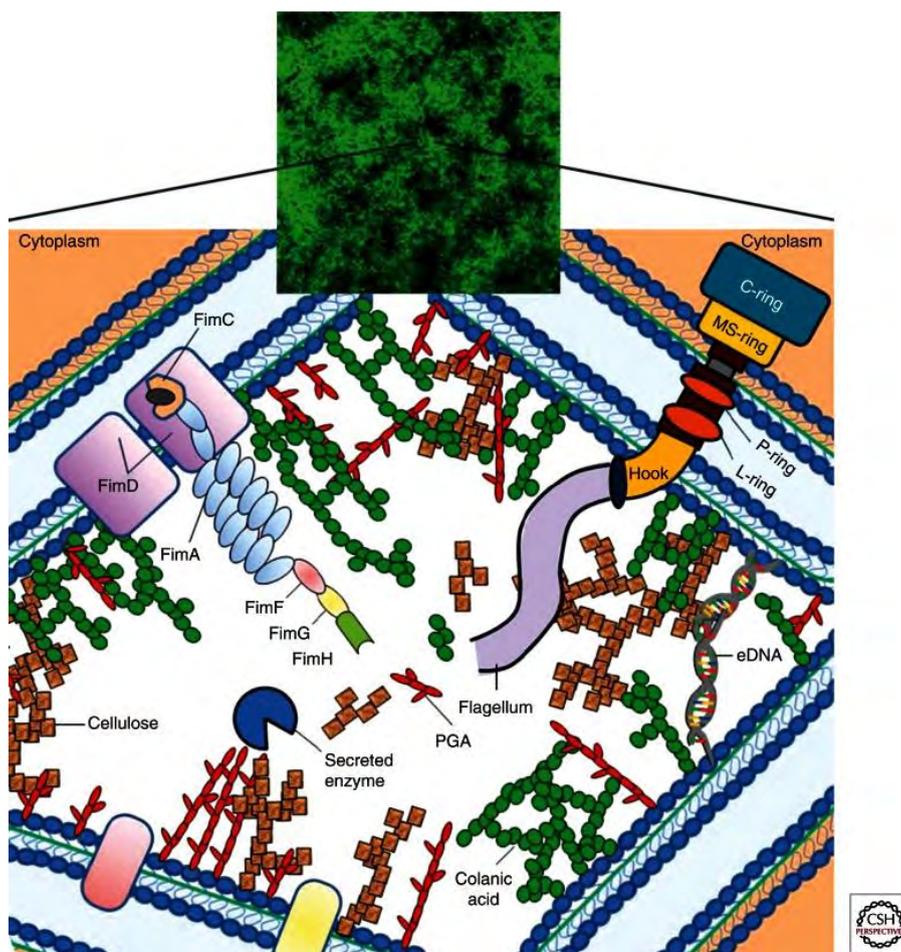


FIGURE 2 SCHEMA DE LA STRUCTURE DU BIOFILM LORS D'UNE INFECTION PAR *E. COLI*

4.2.3. Exfoliation et dissémination

L'UPEC sécrète également le facteur nécrosant cytotoxique 1 (CNF1), qui active de manière continue les GTPases RHO (RAC1, RHOA) et CDC42 (contrôle de la division cellulaire) ce qui induit une modification du réseau d'actine. Cette activation des GTPases induit des réarrangements cytosquelettiques de l'actine et des ébouriffements membranaires, favorisant l'internalisation bactérienne. De plus, l'activation de RAC1-GTP stimule des voies anti-apoptotiques, permettant la survie de l'UPEC dans la cellule épithéliale colonisée (1,11).

Lorsque le biofilm atteint un stade de maturité, l'UPEC libère une toxine appelée α -hémolysine (HlyA), qui joue un rôle crucial en favorisant la lyse des cellules hôtes et leur exfoliation. Cette lyse est provoquée par la formation de pores, permettant aux bactéries de s'échapper de la cellule et de coloniser d'autres cellules (4).

Une fois libérée de la cellule colonisée, la bactérie adopte une morphologie filamenteuse pour échapper à la réponse immunitaire innée menée par les neutrophiles, et peut coloniser d'autres cellules uroépithéliales naïves, réintégrant ainsi le cycle de la formation de communautés bactériennes intracellulaires (Figure 1b)(4). Ce changement de morphologie survient lors de la maturation des CBI, où sont induits des mécanismes bloquant la formation d'anneaux de septation et la division cellulaire (11).

4.2.4. Protéases et toxines permettant la nutrition des bactéries

La sécrétion de la toxine α -hémolysine permet également la libération du fer, élément crucial pour la croissance bactérienne. L'UPEC peut alors s'approprier les éléments nécessaires à sa survie. Parallèlement à la sécrétion de cette toxine, l'UPEC exprime des sidérophores. Il s'agit de molécules spécialisées dans la capture du fer. Ces sidérophores permettent à la bactérie de piéger le fer ambiant, essentiel pour l'UPEC mais qui se trouve souvent en concentration limitée dans l'environnement de la vessie lors d'une IU. En effet, pour se défendre lors de l'infection, l'hôte sécrète des protéines de liaison au fer telles que la lactoferrine et les lipocalines. L'UPEC sécrète alors deux principaux sidérophores, la salmochéline et la yersiniabactine. Cette dernière se lie aux ions de fer et de cuivre extracellulaires et utilise le récepteur membranaire externe FyuA, indispensable pour la colonisation, pour transporter le fer dans la cellule procaryote. La synthèse de la yersiniabactine dépend de la protéine 2 de haut poids moléculaire (HMWP2) qui est associée à une virulence importante de l'UPEC et à une résistance aux antibiotiques. En présence d'une faible concentration en fer dans l'environnement, cette protéine s'associe à HMWP1 pour catalyser la formation de la yersiniabactine (Figure 3)(4).

Ainsi, l'association synergique de la toxine α -hémolysine et des sidérophores constitue une réponse adaptative de l'UPEC pour surmonter les défis nutritionnels dans l'environnement hostile de la vessie. En mettant en place ces stratégies, l'UPEC optimise son adaptation à l'hôte, renforçant ses chances de survie et de persistance au cours d'une infection urinaire (11).

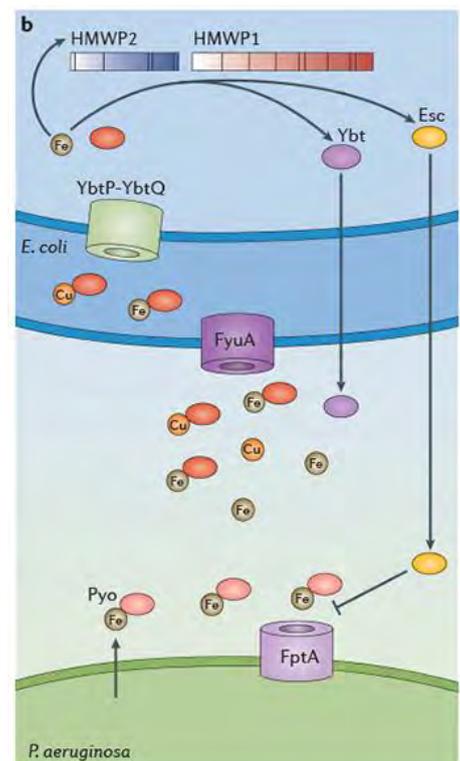


FIGURE 3 MECANISME D'ACTION DE LA YERSINIABACTINE

4.3. Pathogénèse des cystites récurrentes

Des épisodes récurrents d'IU sont fréquents chez les jeunes femmes en bonne santé, même en l'absence de toute anomalie anatomique ou physiologique. Les rapports sexuels, l'utilisation de produits spermicides, la première infection urinaire à un âge précoce et les antécédents maternels d'infections urinaires sont les principaux facteurs de risques d'IU récurrentes (28).

Comme nous l'avons vu précédemment, la maturation des CBI entraîne la dispersion bactérienne, et permet à l'UPEC d'envahir d'autres cellules hôtes. En parallèle, l'UPEC peut former des réservoirs intracellulaires quiescents (RIQ) dans les cellules transitionnelles sous-jacentes (Figure 1b)(4). Les RIQ sont composés de 4 à 10 bactéries qui ne vont pas se répliquer, elles sont encapsulées dans des compartiments liés à la membrane et soutenus par l'actine, ce qui va assurer leur viabilité pendant plusieurs mois. Contrairement aux CBI métaboliquement actives, les RIQ peuvent rester quiescents pendant des mois et être réactivés, potentiellement en déclenchant des infections urinaires récurrentes lors de l'exfoliation des cellules superficielles et du renouvellement uroépithélial. Ainsi, lorsque ces cellules immatures se différencieront en cellules parapluies, lors du renouvellement cellulaire, les bactéries seront libérées dans la lumière de la vessie et pourront être responsables d'une nouvelle infection (Figure 4)(1,11).

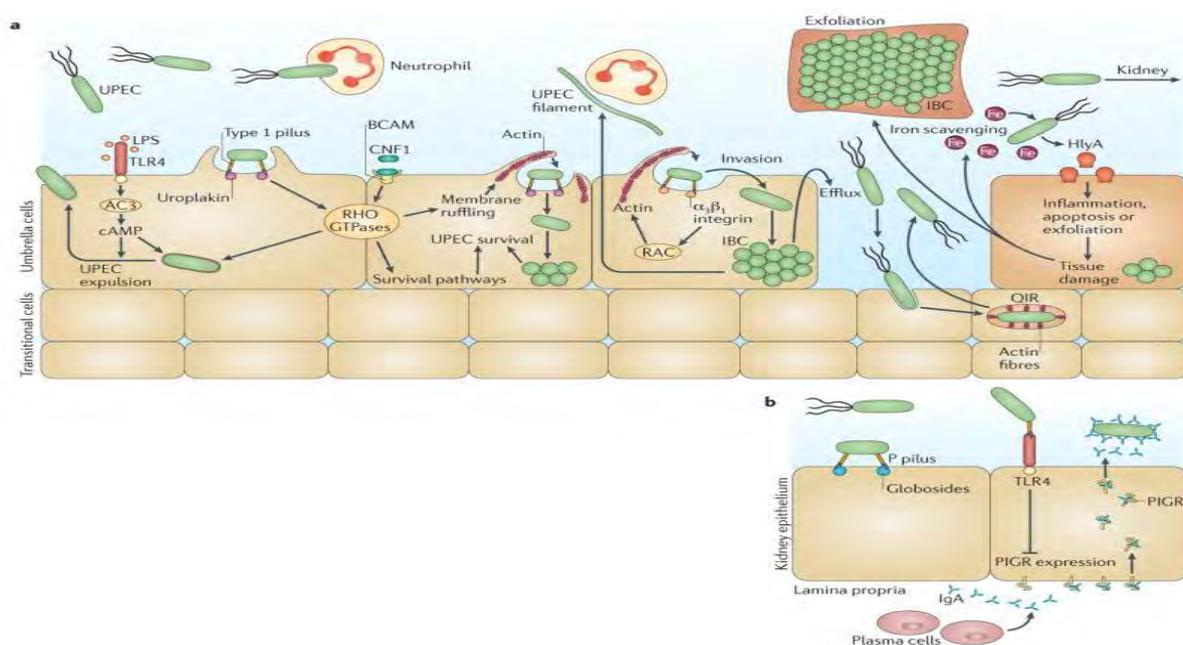


FIGURE 4 LES DIFFERENTES ETAPES DE L'INFECTION PAR *E. COLI*

La réponse innée lors d'une infection urinaire initiale est déterminante non seulement pour le résultat de cette infection, mais aussi parce qu'elle détermine la susceptibilité de l'hôte aux infections récurrentes. En effet, il a été démontré qu'une réponse inflammatoire sévère à l'infection par *E. coli* prédispose à des infections récurrentes en entraînant des lésions aiguës graves sur l'épithélium (4). Les macrophages et les mastocytes permettent le recrutement des neutrophiles et jouent un rôle crucial dans la régulation immunitaire en empêchant une réponse neutrophile trop importante qui pourrait endommager les tissus et être responsable d'infections récurrentes (1). En effet, l'exfoliation qui permet de se débarrasser des cellules envahies par l'UPEC est aussi responsable de la persistance et de la récurrence de l'infection. Ainsi, en l'absence de traitement antibiotique efficace, des études placebo chez l'homme ont montré que 50 % des IU ne sont pas résolues et les patients présentent une inflammation chronique. De plus, lors de l'étude des biomarqueurs retrouvés chez des femmes préménopausées atteintes de cystite aiguë causée par l'UPEC, il a été

mis en évidence que des taux accrus en biomarqueurs sériques IL-5, IL-6, CXCL1 et en facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) pouvaient permettre de prédire 24 heures après l'infection, une cystite récurrente. Le même constat a été fait chez des jeunes femmes présentant une cystite aigüe, lorsque les taux sériques de biomarqueurs impliqués dans la chimiotaxie ou utiles au développement des cellules myéloïdes étaient trop élevés, cela prédisait une infection récidivante.

D'après les modèles murins, une infection antérieure prédispose ou non à une infection ultérieure. Il a ainsi été démontré que chez les souris qui ont une cystite chronique, comparable aux cystites récidivantes observées chez l'homme, la signalisation du facteur de nécrose tumorale (TNF) est prolongée de même que l'expression de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) ce qui accentue l'inflammation. Après une infection initiale non traitée, les souris chez qui on observe une résolution spontanée de l'infection ont résisté aux infections ultérieures avec une réponse inflammatoire appropriée et non exacerbée. En revanche les souris qui n'ont pas pu résoudre spontanément l'infection et qui ont évolué vers une cystite chronique ont eu une inflammation exacerbée et une infection plus grave. La susceptibilité aux infections récurrentes serait donc propre à chaque individu et corrélée à la réponse immunitaire initiale, responsable d'une altération de l'uroépithélium, qui elle-même dépendant de l'expression de la COX-2 (4).

Comme nous venons de le voir, pour induire une infection urinaire, les uropathogènes mettent en place diverses stratégies pour vaincre les mécanismes de défenses naturelles de l'hôte et les traitements, notamment grâce à leurs facteurs de virulence. Ainsi, toutes les espèces et souches bactériennes ne sont pas responsables d'infection, pour induire une infection les pathogènes doivent posséder des facteurs de virulence indispensables, c'est le concept de pathogénicité (29).

4.4. Principaux pathogènes retrouvés dans les infections urinaires et leurs facteurs de virulence

Les infections urinaires sont principalement causées par des bactéries à Gram négatif ou positif. La bactérie *Escherichia coli* est responsable de plus de 90 % des cas de cystites, en particulier chez les femmes (10).

Lorsqu'il s'agit d'IU simples, l'UPEC est la bactérie la plus courante, mais d'autres agents pathogènes tels que *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* du groupe B (SGB), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida spp.* peuvent également être impliqués (Figure 5)(11).

Dans le cas d'IU à risque de complication, l'UPEC reste l'agent le plus fréquent, les autres agents pathogènes prévalents sont *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* et SGB, par ordre de fréquence (Figure 5)(11). En outre, d'autres agents pathogènes comme des virus tels que les adénovirus ou les cytomégalovirus, peuvent également être à l'origine d'infections urinaires, mais ils sont moins courants que les bactéries et sont souvent observés chez des individus immunodéprimés (9).

Dans cette partie, nous parlerons uniquement des principaux agents pathogènes retrouvés dans les cystites communautaires.

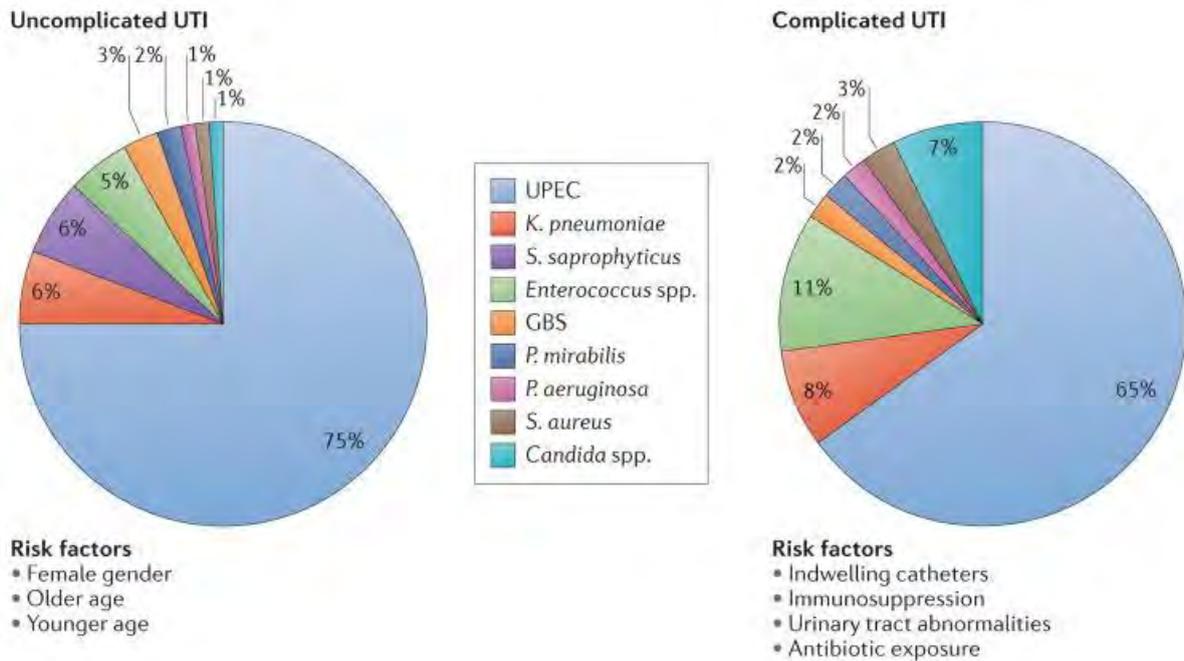


FIGURE 5 ÉPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS URINAIRES

4.4.1. Principales bactéries responsables d'infections urinaires simples

4.4.1.1. *Escherichia coli* (*E. coli*)

E. coli est une bactérie Gram-négatif, anaérobie facultative, appartenant à la famille des entérobactéries. Elle est naturellement présente dans le tractus intestinal et fait partie de la flore commensale du tube digestif, elle peut également être présente dans les sols, les eaux etc. Il s'agit d'une bactérie mobile, grâce à ses flagelles, et capable de se propager rapidement et de sécréter des toxines. Les souches UPEC possèdent de nombreux facteurs de virulence et sont la cause la plus fréquente d'IU responsable d'au moins 75 % des IU communautaires et de 65 % des infections nosocomiales(1,11).

L'UPEC est un groupe d'*E. coli* responsable d'infections extra-intestinales (ExPEC). D'après les études, les animaux d'élevage seraient impliqués dans la transmission de l'UPEC chez l'homme en constituant des réservoirs. Les infections urinaires pourraient donc aussi être dues à la consommation d'aliments contaminés par des bactéries. Les souches ExPEC ne seront pas pathogènes dans le tube digestif, mais elles pourront survivre et provoquer plus tard des infections dans le tractus urinaire par exemple. En effet, lorsqu'elle se retrouve dans les voies urinaires, *E. coli* peut provoquer une infection de type cystite ou pyélonéphrite selon ses facteurs de virulence, en remontant le tractus urinaire et en se multipliant. Certaines souches d'*E. coli* sont donc plus virulentes que d'autres et peuvent entraîner des infections graves. Il existe quatre phylogroupes principaux de l'UPEC (A, B1, B2 et D). Parmi ces phylogroupes, les souches des groupes B2 et D sont le plus souvent isolées lors d'infections urinaires (5).

4.4.1.2. *Staphylococcus saprophyticus*

S. saprophyticus est une bactérie à Gram-positif qui est souvent à l'origine d'infections urinaires communautaires, notamment de cystites chez les femmes sexuellement actives.

Comme *E.coli*, elle possède des facteurs de virulence indispensables notamment des adhésines telles que Aas, Uaf et Sdrl, permettant l'adhésion à l'uroépithélium. Ces protéines retrouvées au niveau de la paroi cellulaire possèdent également des propriétés hémagglutinantes. La présence de glycoprotéines à la surface cellulaire favorise l'adhésion et la colonisation de la vessie.

En outre, l'uréase de *S. saprophyticus* joue un rôle crucial dans la colonisation bactérienne persistante de la vessie et des reins, un phénomène également observé chez d'autres uropathogènes comme *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*, mais pas chez *E. coli*. Cette enzyme permet l'hydrolyse de l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac, ce qui entraîne une augmentation du pH urinaire et la formation de précipités de carbonate qui favorise la formation de calculs dans l'urine (1).

4.4.1.3. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae est une entérobactérie à Gram-négatif qui est devenue une cause majeure d'IU, elle est souvent associée aux infections urinaires nosocomiales et peut également causer des infections respiratoires.

Comme l'UPEC, *K. pneumoniae* utilise deux types d'adhésines fimbriaires, les fimbriae de type 1 et de type 3, pour former des biofilms et coloniser la vessie.

Les fimbriae de type 1 et de type 3 ont des spécificités de liaison différentes. Les fimbriae de type 1 se lient aux récepteurs du mannose dans les voies urinaires et jouent un rôle essentiel dans l'invasion des cellules épithéliales de la vessie. Les fimbriae de type 3 ne se lient pas aux récepteurs du mannose, mais jouent un rôle déterminant dans l'agrégation du biofilm sur les cathéters (1).

4.4.2. Agents pathogènes responsables d'infections urinaires à risque de complication

4.4.2.1. *Enterococcus faecalis* :

Enterococcus faecalis, une bactérie de la famille des entérocoques, est souvent impliquée dans les IU, en particulier lors de la présence d'un cathéter. Les entérocoques possèdent plusieurs facteurs d'adhésion, tels que l'adhésine de collagène Ace, la protéine de surface de l'entérocoque (Esp), l'antigène polysaccharidique entérococcique (Epa) et les pili associés à l'endocardite et au biofilm (Ebp), qui contribuent aux IU. Les cathéters urinaires fournissent une surface propice à la fixation d'*Enterococcus faecalis* et à la formation d'un biofilm, favorisant ainsi la persistance de la bactérie dans la vessie et sa dissémination vers les reins. *Enterococcus faecalis* utilise le fibrinogène libéré par le cathétérisme pour la croissance, améliorant ainsi la formation de biofilm sur le cathéter (11).

4.4.2.2. *Candida albicans*

Candida albicans est champignon dimorphe diploïde, reconnu comme principal champignon impliqué dans les infections urinaires chez la femme. Il est reconnu comme la cause la plus fréquente d'infections urinaires fongiques nosocomiales. Cependant, il est important de noter que la distribution des espèces de *Candida* responsables des infections urinaires subit actuellement des changements rapides. En plus de *Candida albicans*, d'autres espèces de *Candida* contribuent également aux infections des voies urinaires dans différents pays à travers le monde.

Les infections urinaires à *Candida albicans* sont souvent associées à l'immunodépression, le diabète, les âges extrêmes de la vie, la présence de matériel médical ou la réalisation de manœuvres sur les voies urinaires. Ces infections peuvent être asymptomatiques dans la plupart des cas, et il est généralement recommandé de ne pas traiter les patients présentant une candidurie asymptomatique.

Ce champignon possède une flexibilité importante dans sa forme et peut passer de la forme levure à

la forme filamenteuse. Cette caractéristique est l'une des plus importantes pour sa pathogénicité. De plus, *Pseudom albicans* possède aussi plusieurs autres propriétés pathogènes lui permettant l'adhésion, l'invasion, la décharge d'enzymes hydrolytiques, le stéréotropisme (thigmotropisme) et la formation de biofilm (30).

La prévalence des IU et des uropathogènes impliqués varie selon la population. Les pathogènes varient en fonction du type d'infection urinaire, de l'âge et du sexe du patient, ainsi que des facteurs de risque individuels. Par exemple, chez les personnes âgées, les infections urinaires sont souvent causées par des bactéries différentes de celles trouvées chez les jeunes adultes. L'utilisation préalable d'antibiotiques peut affecter le type de pathogène impliqué dans une infection urinaire. De plus, il est important de noter que les souches de ces bactéries peuvent varier en termes de résistance aux antibiotiques, de virulence et de capacité à provoquer des infections récurrentes. C'est pourquoi le traitement approprié des infections urinaires doit être basé sur une culture d'urine et une sensibilité aux antibiotiques, c'est ce qu'on appelle l'antibiogramme.

L'étude de la pathogénèse et notamment de ses mécanismes moléculaires est importante pour déterminer les causes de l'infection mais aussi les principaux facteurs de virulence sur lesquels nous pourrions agir en développant de nouvelles thérapeutiques, différentes de celles utilisées jusque-là (antibiotiques).

5. Symptômes

Le diagnostic d'une cystite repose sur une combinaison de symptômes et des résultats positifs aux examens complémentaires dont nous parlerons dans la partie suivante. Il est donc essentiel de reconnaître ces symptômes pour assurer une prise en charge appropriée.

Bien qu'elles puissent partager certains symptômes, la cystite et la pyélonéphrite se distinguent par leur gravité et leur localisation dans le système urinaire. Le diagnostic clinique avec un interrogatoire minutieux est une étape importante pour exclure tout facteur de risque de complication et s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une pyélonéphrite aiguë.

Les signes cliniques non spécifiques de ces infections comprennent, entre autres :

- Une envie urgente d'uriner (urgenterie),
- Des envies fréquentes d'uriner plusieurs fois par jour sans pouvoir vider complètement la vessie (pollakiurie),
- Une gêne, des douleurs ou des brûlures pendant la miction (dysurie),
- Des douleurs pendant les rapports sexuels (dyspareunie)
- Une urine trouble ou malodorante pouvant contenir des traces de sang (hématurie). On observe une hématurie dans environ 30 % des cas mais celle-ci ne constitue en aucun cas un signe de gravité de l'infection (10,29).

Les mêmes symptômes que ceux observés dans le cas d'une cystite peuvent également être présents lors d'une pyélonéphrite mais avec une apparition brutale. Cependant, pour distinguer une cystite d'une pyélonéphrite, il est important de noter d'autres symptômes, notamment :

- Fièvre, dépassant souvent 38°C, ce qui indique une atteinte du parenchyme rénal
- Frissons
- Douleurs lombaires unilatérales, soit spontanées, soit déclenchées par la palpation qui irradient sous les côtes ou descendent vers le pubis.
- Nausées et vomissements.

Ces symptômes peuvent s'accompagner de fatigue, de faiblesse et d'un malaise général (13).

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic d'une cystite aigue simple : la bandelette urinaire

Le diagnostic d'une IU est posé lorsque des symptômes sont observés en association avec une analyse ou une culture d'urine positive. Comme nous l'avons vu plus tôt, la cystite simple est une infection sans facteur de risque de complication retrouvée principalement chez la femme. L'interrogatoire est important pour identifier les symptômes, les circonstances déclenchantes et éliminer tout facteur de risque de complication. La SPILF en collaboration avec un groupe d'experts (en maladies infectieuses, microbiologie, urologie, médecine de premier recours, gériatrie et radiologie) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont mis à jour les recommandations pour la prise en charge des IU communautaires en 2015 (9) et des arbres décisionnels sont également à disposition des professionnels de santé afin de faciliter la prise en charge des infections urinaires (Annexes 1 à 5). Enfin, quelques modifications ont été apportées en 2017 (8).

Lorsque des symptômes évocateurs d'une cystite simple sont présents, il est recommandé de réaliser une bandelette urinaire (BU) pour le diagnostic. Elle est utilisée pour détecter la présence de nitrites et/ou de leucocyte estérases dans les urines qui confirmeraient la présence d'une infection urinaire. Cet examen peut être réalisé directement au cabinet médical et il n'est pas nécessaire d'avoir un prélèvement d'urine aseptique. Un pot transparent est utilisé pour collecter l'urine du deuxième jet urinaire et la bandelette est plongée directement à l'intérieur. Le respect du délai de trempage, qui doit être compris entre une et deux minutes selon le test, est déterminant pour l'efficacité de la procédure.

La BU permet de doser les nitrites produits par les nitrates réductases qu'on retrouve chez toutes les entérobactéries et notamment *E. coli*, principale bactérie retrouvée dans les cystites. Il faut tout de même souligner que toutes les bactéries responsables d'IU ne produisent pas de nitrates réductases. Les bactéries à Gram positif comme les staphylocoques et les entérocoques également responsables d'IU ne produisent pas de nitrates réductases, les nitrites seront donc absents pour ces bactéries. De plus, de manière générale, il est recommandé d'effectuer ce test sur les urines du matin, car le seuil de détection retenu pour une infection urinaire est de 10^5 UFC/mL, lequel n'est atteint que lorsque les urines ont passé au moins 4 heures dans la vessie, permettant ainsi aux bactéries de convertir suffisamment de nitrates en nitrites. Il est possible d'obtenir des résultats faux-négatifs en cas de bactériurie faible, de régime restreint en nitrates, de pH urinaire acide, de traitement diurétique ou de traitement par acide ascorbique.

On dose également les estérases qui vont être présentes dans les leucocytes intacts et lysés, leur positivité est donc un signe de leucocyturie. Le seuil de détection retenue pour les leucocytes lors d'une IU est d'au moins 10^4 leucocytes/mm³. Ici aussi des faux-négatifs sont possibles et peuvent être causés par une forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie ou par la présence d'acide borique, d'acide ascorbique ou d'acide oxalique. Des résultats faux-positifs sont possibles et sont généralement dûs à une contamination par la flore vaginale lors du prélèvement ou à la présence de Trichomonas.

Donc, en cas d'infection urinaire causée par une entérobactérie, les nitrites sont positifs et indiquent une bactériurie et l'estérase est positive et indique une leucocyturie.

Les BU peuvent être vendues à la patiente en pharmacie sans prescription médicale après avoir délivré les explications, elle est réalisée directement par cette dernière en cas de suspicion de cystite. Il faut bien expliquer à la patiente la procédure et notamment le temps de trempage et insister sur le fait que si l'un des deux marqueurs est négatif, cela ne permet pas de confirmer la présence d'une infection urinaire. Dans ce cas, il est recommandé d'orienter la patiente vers un médecin qui pourra

prescrire un ECBU si besoin. Il est possible que l'agent infectieux responsable ne dispose pas de nitrates réductases ou qu'il ne s'agisse pas d'une infection mais d'un obstacle au niveau du tractus urinaire engendrant une gêne ou des douleurs.

La BU a une valeur d'orientation, chez une femme symptomatique, elle a une valeur prédictive négative élevée > 95 % s'il n'y a pas d'immunodépression grave, dans ce cas, une BU négative doit faire rechercher prioritairement un autre diagnostic (29).

Lors d'une cystite aigue simple, il n'est donc pas recommandé d'effectuer un ECBU car l'épidémiologie microbienne de cette infection est bien connue, ce qui permet de mettre en place rapidement une antibiothérapie probabiliste dont la prévalence de la résistance est inférieure à 20 %. De plus, le risque de résistance dans cette population est faible (29). En revanche, si les signes cliniques persistent ou s'aggrave après 3 jours ou si une récurrence précoce est observée dans les 2 semaines, un ECBU sera demandé (31).

6.2. Diagnostic d'une infection urinaire autre qu'une cystite aigue simple : l'ECBU

6.2.1. Prélèvement

Lorsque la patiente présente des signes cliniques associés à un ou plusieurs facteurs de risque de complication, il est impératif de réaliser un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU). Cet examen a pour objectif d'identifier et de quantifier la bactérie responsable de l'infection, de quantifier et de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques à l'aide d'un antibiogramme. L'ECBU permet aussi de quantifier les cellules de l'hôte et doit être effectué en laboratoire avant d'initier tout traitement antibiotique lorsque cela est possible.

La collecte d'urine est une étape importante pour garantir la qualité des résultats de l'ECBU. Les conditions d'asepsie doivent être strictement respectées afin d'éviter l'introduction de germes extérieurs dans l'échantillon d'urine. Généralement, le prélèvement d'urine se fait à domicile ou au laboratoire. Les flacons stériles d'analyse pour recueillir les urines (environ 20 à 30 mL) sont mis à disposition en pharmacie ou dans les laboratoires.

Il est recommandé de collecter l'urine le matin, au réveil, car le prélèvement doit avoir lieu au moins 4 heures après la dernière miction comme pour la BU. Ainsi, en cas d'infection, les bactéries peuvent suffisamment se multiplier pour être détectées lors de la culture au laboratoire. De plus, l'ECBU doit être réalisé avant de commencer un traitement antibiotique (ou au moins 48 heures après l'arrêt d'un tel traitement) lorsque c'est possible, pour ne pas interférer avec la croissance bactérienne lors de la mise en culture au laboratoire.

Les bactéries présentes sur la peau ou les muqueuses anales ou vaginales, peuvent contaminer l'urine. Avant de recueillir un échantillon d'urine, il est conseillé d'effectuer une toilette intime et de se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

La méthode de collecte d'urine du "milieu de jet" consiste à éliminer les premiers 20 mL d'urine (environ) et à recueillir les 20 à 30 mL suivants dans un flacon stérile. Cette méthode permet d'éliminer les éventuels germes externes présents dans l'urine.

Les échantillons collectés doivent être analysés rapidement, idéalement ensemencés dans les 20 minutes après le prélèvement, ou au plus tard dans les deux heures qui suivent. Si cela n'est pas possible, l'échantillon peut être conservé au frais à moins de 4°C durant 24 heures maximum (29).

6.2.2. Interprétation des résultats

L'ECBU comprend des examens directs et une culture bactérienne. L'examen direct va permettre :

- Une analyse cytologique de l'urine, il s'agit d'un examen direct permettant d'identifier les différents types de cellules présentes. Lors de cet examen, on peut donc retrouver des hématies (globules rouges), des leucocytes (globules blancs) indiquant une réponse inflammatoire en réponse à l'infection et éventuellement les cellules épithéliales qui tapissent la surface de la vessie. Le seuil de leucocyturie, qui peut varier en fonction des automates, est interprété en comparaison avec les valeurs de référence indiquées dans le rapport d'examen. En général, en microscopie optique, le seuil significatif de leucocyturie est d'environ 10^4 /mL.
- Une analyse bactériologique de l'urine qui consiste à rechercher, identifier et quantifier les bactéries qui peuvent être présentes dans l'urine après une culture afin d'effectuer un antibiogramme. Le seuil de bactériurie significative est de l'ordre de 10^5 UFC/mL mais dépend beaucoup de l'espèce bactérienne et du sexe du patient.

Lors d'une infection urinaire, les taux d'hématies et de leucocytes augmentent. Généralement, à l'**état physiologique**, les urines dites « normales » sont composées :

- De leucocytes $< 10^3$ / mL ;
- D'hématies $< 10^3$ / mL ;
- De cellules épithéliales exfoliées en petite quantité

La culture des germes nécessite 48h et est indispensable pour identifier l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et réaliser un antibiogramme. Il est important de préciser que lors d'une infection urinaire, un seul type de bactérie est généralement incriminé, si de multiples types de bactéries sont présents à la culture, il s'agit probablement d'une contamination de l'échantillon qui a souvent lieu durant le prélèvement. Dans ce cas, un nouvel ECBU est réalisé.

La culture est systématiquement couplée à un antibiogramme qui va permettre de déterminer à quels antibiotiques la souche bactérienne est la plus sensible.

Une IU est donc avérée lorsqu'à l'ECBU on observe :

- Une concentration d'hématies $> 10^4$ UFC/mL dans les urines. Ce niveau indique la présence d'une hématurie, souvent associée à une infection.
- Une quantité de leucocytes dans les urines $\geq 10^4$ /mL. La présence de leucocytes dans les urines traduisant une réaction inflammatoire provoquée par une infection de l'appareil urinaire. Les urines deviennent souvent troubles. Il faut cependant garder à l'esprit que dans certaines situations, par exemple lorsque l'ECBU est effectué précocement (leucocyturie retardée de quelques heures), chez les patients neutropéniques, ou si les urines ne sont pas traitées rapidement (lyse possible des leucocytes), la leucocyturie peut être absente. De plus, une leucocyturie même importante n'est pas spécifique d'une IU, car il existe de nombreuses autres

causes possibles, telles que la vulvo-vaginite, le syndrome de Kawasaki, la tuberculose, les calculs (lithiase), les néphrites interstitielles ou les tumeurs urothéliales. Enfin, une leucocyturie isolée peut également indiquer une IU qui a été soumise à un ECBU après le début d'une antibiothérapie, ce qui correspond au concept d'infection « décapitée ».

- La détection de colonies bactériennes, principalement *Escherichia coli* (*E. coli*), à une concentration $\geq 10^3$ UFC/mL (Tableau 1)(8).
Dans le cas de germes moins fréquemment observés tels que *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* ou *Enterobacter*, une infection urinaire n'est confirmée que si la concentration bactérienne est plus élevée : $\geq 10^4$ UFC/mL chez les femmes et $\geq 10^3$ UFC/mL chez les hommes.

En cas de bactériurie sans leucocyturie, plusieurs scénarios doivent être envisagés, notamment la possibilité d'une contamination due à des conditions de prélèvement inadéquates, une colonisation urinaire, le début d'une infection urinaire (IU), ou plus rarement, une IU chez un patient neutropénique. Il est important de noter que la présence de bactéries dans les urines sans la présence concomitante de leucocytes ne permet pas de confirmer de manière spécifique une IU, et d'autres facteurs doivent être pris en considération pour évaluer la situation clinique (29,32).

TABEAU 1 SEUIL DE BACTERIURIE RETENU POUR LES INFECTIONS URINAIRES

Espèces bactériennes	Seuil significatif (UFC/mL)	
	Homme	Femme
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$

Les seuils sont indiqués à titre indicatif en cas de symptômes cliniques évocateurs d'IU et de bactériuries ou de leucocyturie inférieurs aux seuils, les symptômes cliniques priment.

L'ECBU est donc essentiel lorsqu'il y a une suspicion d'infection urinaire autre qu'une cystite simple. Il est également prescrit pour diagnostiquer les colonisations urinaires nécessitant un traitement, comme lors de la grossesse ou en prévision d'une intervention urologique programmée.

L'ECBU positif est systématiquement associé à un antibiogramme. Il s'agit d'un test de sensibilité de la souche bactérienne aux différents antibiotiques qui permet de sélectionner l'antibiotique le plus approprié à prescrire (29).

La HAS a mis en place des fiches synthétiques contenant les recommandations nationales pour la prise en charge adaptée des IU. Ces fiches ont pour but de promouvoir la prescription appropriée d'antibiotiques afin de réduire les risques d'antibiorésistances. Ainsi, lors de l'apparition de symptômes et la suspicion d'une cystite à risque de complication, il est recommandé d'effectuer dans un premier temps une BU et si celle-ci est positive d'effectuer un ECBU. Pour la cystite récidivante, un ECBU est recommandé lors des premiers épisodes de récurrence. Concernant la femme enceinte, il s'agit d'un cas particulier où la bactériurie asymptomatique doit également être traitée (31).

7. Bactériurie asymptomatique durant la grossesse

Les IU sont les infections les plus fréquentes pendant la grossesse (23), diagnostiquées chez 50 à 60% des femmes enceintes (20). Durant cette période, la définition d'IU change et comprend à la fois les IU symptomatiques, mais aussi les bactériuries asymptomatiques qui surviennent dans 2 à 10 % des cas de grossesse. Comme chez les femmes non enceintes, l'agent le plus couramment rencontré pour les IU symptomatiques ou dans les bactériuries asymptomatiques reste la bactérie *E.coli* qui est présent dans 70 à 80 % des isolats (23,33).

La prévalence de la bactériurie pendant la grossesse est fortement influencée par des facteurs tels que le statut socio-économique, des antécédents d'infections urinaires récurrentes, le diabète et des anomalies anatomiques des voies urinaires. Concernant les autres facteurs tels que l'origine ethnique, la drépanocytose, l'âge et le nombre d'accouchements, ils restent sujets à des controverses. Cependant, l'incidence de la bactériurie chez les femmes enceintes est similaire à celle des femmes qui ne sont pas enceintes. Néanmoins, les femmes enceintes atteintes de bactériurie présentent un risque considérablement accru de développer une pyélonéphrite aiguë, tandis que chez la femme non enceinte, il est très rare qu'une cystite se complique en PNA (23,32,33).

Durant la grossesse, les bactériuries asymptomatiques sont donc aussi traitées principalement afin de prévenir le développement d'une pyélonéphrite, qui présente des risques spécifiques pour les femmes enceintes. En effet, si elles ne sont pas traitées 30 % des mères développent une pyélonéphrite aiguë qui peut provoquer un accouchement prématuré, une anémie, une septicémie, des problèmes respiratoires, et dans de rares cas, des décès maternels. De plus, les IU durant la grossesse peuvent aussi être responsables de pré-éclampsie et de malformations congénitales (23,33).

Il a été observé que le risque de pyélonéphrite était plus important durant la seconde moitié de la grossesse notamment à cause de la croissance de l'utérus et de la compression mécanique importante qui va s'exercer (23). C'est pour cela qu'en France, dès le quatrième mois de grossesse, le dépistage de bactériurie grâce à la bandelette urinaire est systématiquement pratiqué tous les mois. Si la BU est positive, un ECBU est nécessaire (14). De plus, les infections urinaires récidivantes touchent 1 femme enceinte sur 4 et sont responsables d'une pyélonéphrite dans 4 à 5 % des cas (20). Ainsi, lorsqu'une femme enceinte présente un risque d'infection urinaire élevé soit parce qu'elle a des antécédents de malformations ou de dysfonctionnement des voies urinaires, soit parce qu'elle a des antécédents de cystites récidivantes ou de diabète, un ECBU est d'abord demandé en début de grossesse puis systématiquement prescrit dès le quatrième mois de grossesse. La consultation médicale est évidemment fortement recommandée le plus rapidement possible lorsqu'une femme enceinte ressent les symptômes d'une cystite et un ECBU sera prescrit (12).

Lorsqu'un ECBU est réalisé dans le cadre d'une bactériurie asymptomatique, on considère qu'une culture d'urine est positive lorsqu'on observe la présence d'une seule bactérie à une concentration d'au moins 10^5 UFC/mL. Cette valeur est plus élevée que celle utilisée dans les autres populations pour détecter une IU car elle permet de différencier clairement la colonisation d'une éventuelle contamination de l'échantillon chez les patientes asymptomatiques. Idéalement, il est préconisé pour le diagnostic de réaliser deux cultures d'urine positives à la même souche, réalisées à une semaine d'intervalle au minimum. Cependant, pour des raisons pratiques comme on sait que la culture d'urine peut prendre un certain temps (24 à 48 heures), un seul ECBU est généralement suffisant. Lorsque la femme enceinte présente des symptômes, une culture d'urine est systématiquement indiquée, et la concentration en bactéries reste la même que pour les femmes non enceintes (10^3 ou 10^4 UFC/mL selon la souche bactérienne) (8). Le traitement, dont nous parlerons ultérieurement, est obligatoire que ce soit pour les IU avérées ou pour les bactériuries asymptomatiques. Dans le premier cas, un traitement empirique débute le plus rapidement possible avant même de recevoir les résultats de l'antibiogramme car le risque d'évolution vers une PNA puis vers des complications pour la mère et le fœtus est important. Dans le cas de la bactériurie asymptomatique, le traitement antibiotique mis en place dépendra de l'antibiogramme (8).

II. Traitements des cystites communautaires chez la femme

Le traitement courant des infections urinaires symptomatiques repose sur des antibiotiques, mais leur utilisation peut perturber le microbiote vaginal et gastro-intestinal, favorisant le développement de micro-organismes multirésistants. La libération de niches non occupées par le microbiote peut accroître le risque de colonisation par des pathogènes multirésistants (11).

La durée du traitement antibiotique doit être minimisée, et la posologie ainsi que l'antibiotique sont choisis en fonction du type d'infection (20).

Lors du choix de l'antibiotique, trois critères majeurs doivent être pris en compte :

- L'efficacité, ce qui signifie que la souche responsable de l'infection doit être sensible à l'antibiotique prescrit, et que ce médicament doit atteindre le site infecté. Lorsqu'une antibiothérapie probabiliste doit être mise en place lors d'une cystite simple, le risque d'antibiorésistance concernant les bactéries potentiellement responsables, doit être inférieur ou égale à 20 %.
- La tolérance, qui doit être en adéquation avec la progression naturelle de la maladie traitée. Par exemple, pour une cystite non compliquée (qui peut être résolue par une simple augmentation de la diurèse), les effets secondaires ne doivent pas être graves et impacter la qualité de vie et il faut bien sûr tenir compte des allergies du patient aux antibiotiques.
- L'impact sur le microbiote intestinal doit être minimisé autant que possible. Actuellement, la hiérarchie des antibiotiques est la suivante : la fosfomycine, la nitrofurantoïne et le pivmecillinam ont un impact très limité, tandis que les céphalosporines de troisième génération (3GC), les fluoroquinolones, ainsi que l'amoxicilline-acide clavulanique et le cotrimoxazole ont un impact plus élevé. Pour les carbapénèmes, des stratégies d'épargne sont obligatoires, ces derniers seront utilisés en dernière intention (8). Avec l'augmentation importante actuelle des taux de résistances aux antibiotiques, il est essentiel de tenir compte des résistances locales lors du choix du traitement.

1. Antibiothérapies des cystites

Les antibiotiques sont actuellement toujours privilégiés pour traiter les infections bactériennes. Ils agissent en empêchant la division cellulaire bactérienne (bactériostatique) ou en tuant la cellule (bactéricide). Cependant, malgré leur importance pour éliminer les bactéries pathogènes, des preuves indiquent qu'ils peuvent endommager considérablement le microbiote de l'hôte, créant un environnement favorable aux agents pathogènes opportunistes et augmentant la pression sélective vers la résistance aux antibiotiques. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques est devenue un grave problème de santé publique tant au niveau national qu'international. Il est donc crucial de rappeler aux patients, lors de la délivrance des médicaments, que les antibiotiques doivent être pris conformément à la prescription, en respectant la dose, la fréquence et la durée recommandées pour traiter une infection spécifique. Les bactéries peuvent développer une résistance aux antibiotiques, en particulier si ces derniers ne sont pas pris conformément aux instructions. Il est donc essentiel de suivre les recommandations médicales pour une utilisation appropriée des antibiotiques, afin de limiter les risques d'antibiorésistance et de préserver leur efficacité à long terme (20,31).

Pour aider les professionnels de santé, la HAS a mis à leur disposition des fiches synthétisant les recommandations afin d'encourager la prescription d'antibiotiques adaptés pour traiter les patients de

manière efficace tout en réduisant le risque de résistance bactérienne, qui pourrait conduire à des échecs thérapeutiques.

Ces recommandations préconisent de réduire la durée de traitement antibiotique au minimum nécessaire pour les pathologies bactériennes courantes, ce qui constitue une stratégie pour lutter contre l'antibiorésistance. Cette approche vise à limiter l'exposition aux antibiotiques, réduisant ainsi le risque de développement de résistances bactériennes.

Lors de la prise en charge d'une infection urinaire, il est donc essentiel de considérer attentivement non seulement le choix de l'antibiotique, mais également son dosage, sa posologie, son mode d'administration et sa durée du traitement afin de l'optimiser. Ces recommandations évoluent et sont mises à jour en fonction des taux de résistance observés dans la population (29,31).

1.1. Cystite simple

Lors d'une cystite aigue simple, l'objectif principal du traitement est de soulager rapidement les symptômes. En effet, environ 25 à 45 % des cas de cystite simple connaissent une amélioration spontanée à court terme (9). De plus, il a été démontré que les complications à type de PNA étaient rares après une cystite simple car les facteurs de virulence des souches impliquées étaient différents entre les deux infections. Le traitement permet ici de raccourcir la durée des symptômes qui peuvent être très prononcés et avoir un impact sur la qualité de vie des patientes (29).

Lors d'une cystite simple la HAS préconise le traitement suivant :

- En première intention : fosfomycine-trométamol 3g en dose unique. Ce traitement présente une faible résistance acquise pour les entérobactéries et de bons taux d'efficacité clinique (85%) et microbiologique (75-80 %) ainsi qu'une bonne tolérance (effets indésirables inférieurs à 10 % et notamment digestifs) avec un faible impact sur le microbiote et une administration unique qui favorise l'observance. La concentration maximale dans les urines est obtenue 4 heures après la prise de l'antibiotique et persiste pendant 48 heures. La fosfomycine présente un intérêt majeur d'être efficace contre les entérobactéries sécrétrices présentant des bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) cependant elle est inefficace sur *S. saprophyticus* (29,31).
- En deuxième intention : pivmécillinam (remboursé depuis 2013) 400 mg 2 fois par jour pendant 3 jours. Cette option présente des avantages similaires à la fosfomycine avec le même avantage conséquent d'être efficace contre les EBLSE, à l'exception de la durée du traitement. Il y a peu d'effets indésirables et les principaux sont digestifs à type de nausées (31).

Il faut prévenir la patiente que les symptômes peuvent persister pendant 3 jours après le début du traitement. En revanche, il est conseillé de reconsulter un médecin s'il n'y a pas d'amélioration clinique après 3 jours avec l'un des deux traitements. Dans ce cas, un ECBU est alors recommandé, avec une stratégie thérapeutique similaire à celle des cystites à risque de complication. L'ECBU peut également être prescrit en cas de rares situations de contre-indication à la fosfomycine et au pivmécillinam.

Aucun autre antibiotique n'est indiqué pour la cystite aigue simple. Les fluoroquinolones ne sont pas indiquées dans cette situation car il existe une augmentation de la résistance acquise, un risque de sélection de souches EBLSE. Elles sont plutôt réservées aux infections graves. De même que la nitrofurantoïne car elle est associée à un risque de toxicité rare mais grave (fibrose pulmonaire ou hépatite fulminante). Enfin, le taux de résistance au cotrimoxazole (SMX-TMP) et au TMP avoisine les 20 % donc ils ne sont pas recommandés (8,31).

1.2. Cystite à risque de complication

En cas de cystite présentant un ou plusieurs facteurs de risque de complication, une BU est réalisée et en cas de positivité un ECBU est systématiquement réalisé. L'objectif est d'identifier le pathogène responsable et de réaliser un antibiogramme afin de déterminer le traitement le plus approprié. Il est essentiel de différer autant que possible l'administration d'antibiotiques afin de permettre un traitement initial adapté à l'antibiogramme. Il faut éviter autant que possible la prescription d'antibiotiques à large spectre en traitement empirique, même pour une courte durée, cela permet de préserver l'écologie bactérienne des patientes, et facilite le traitement des épisodes ultérieurs en évitant la sélection de bactéries multi-résistantes.

Le médecin évalue la nécessité d'un traitement immédiat ou s'il peut être différé de 24 à 48 heures.

- Si le traitement peut être différé et que l'ECBU et l'antibiogramme sont effectués, le médecin prescrit l'antibiotique le plus adapté en se basant sur les résultats de l'antibiogramme. On retrouve donc généralement par ordre de préférence (molécule la plus efficace et avec une prescription sélective la plus faible possible) :
 - En première intention : l'amoxicilline à 1g 3 fois par jour pendant 7 jours. L'amoxicilline a un faible impact sur le microbiote et une bonne tolérance.
 - En deuxième intention : le pivmécillinam à 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours.
 - En troisième intention : la nitrofurantoïne à 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours. La nitrofurantoïne présente peu de résistances et a un faible impact sur le microbiote mais présente cependant des effets indésirables graves mais rares en traitement court.
 - En quatrième intention : la fosfomycine-trométamol 3 g à J1-J3-J5 (hors AMM)
 - En cinquième intention : le triméthoprime (TMP) pendant 5 jours

- Si le médecin estime que le traitement ne peut pas être différé (il s'agit d'une minorité de cas où la patiente a déjà connu une cystite à risque de complication évoluant vers une PNA ou si la patiente présente une comorbidité sévère telle qu'une immunodépression grave), une antibiothérapie probabiliste est alors initiée, avec les choix suivants :
 - En première intention : la nitrofurantoïne à 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours (sauf chez les patients présentant une insuffisance rénale connue avec une clairance de la créatinine < 40 mL/min).
 - En deuxième intention : fosfomycine-trométamol 3 g en prise unique.

Cependant, même dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste, un ECBU et un antibiogramme sont réalisés, et une adaptation de l'antibiothérapie est recommandée dès que possible.

Le risque de développer une résistance aux antibiotiques est considérablement accru chez les personnes atteintes de cystite à risque de complication en raison des comorbidités sous-jacentes des voies urinaires. Cela est dû au besoin de traitements répétés. Par conséquent, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, même pour de courtes périodes, n'est pas recommandée. Cela vise à prévenir la sélection de bactéries multirésistantes résultant de traitements fréquents (8,31).

1.3. Cystite aigue récidivante

Les cystites récidivantes peuvent être :

- A risque de complication (notamment à cause d'une vessie neurologique)
- Sans facteur de risque de complication. Il s'agit des cystites récidivantes les plus fréquentes.

Chez les femmes non ménopausées, lorsque les récurrences persistent avec plus d'un épisode par mois, même après un respect strict des règles hygiéno-diététiques, il convient de vérifier par l'interrogatoire et si possible par la réalisation d'un calendrier mictionnel si la patiente présente un trouble mictionnel.

Chez les femmes ménopausées, un bilan est préconisé avec notamment une échographie des voies urinaires, la mesure du résidu post-mictionnel et selon les cas une débitmétrie urinaire associée ou non à un bilan urodynamique, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie par voie rétrograde ainsi qu'un examen gynécologique.

Le traitement d'un épisode de cystite récidivante s'apparente à celui d'une cystite simple. Il est par ailleurs crucial d'envisager des mesures de prévention pour réduire les risques de récurrence et de procéder à une évaluation afin d'identifier les facteurs responsables. De plus, comme nous l'avons vu plus tôt, lors des premiers épisodes de récurrences, un ECBU doit être réalisé lors des premiers épisodes de récurrences pour identifier l'agent responsable.

Pour minimiser les récurrences, voici quelques recommandations :

- Veiller à maintenir une hydratation suffisante.
- Éviter de retenir fréquemment l'urine en vidant régulièrement la vessie.
- Assurer un transit intestinal régulier.
- Envisager l'arrêt des spermicides si nécessaire
- Lorsqu'il s'agit de cystites récurrentes causées par *E. coli*, il est possible de proposer un complément à base de canneberge. La dose recommandée est de 36 mg de proanthocyanidine par jour.
- En ce qui concerne les femmes ménopausées, il est conseillé de consulter un gynécologue avant d'envisager l'usage local d'œstrogènes, une option éventuelle pour la prévention des récurrences.

Après une séance d'éducation thérapeutique, certaines patientes peuvent se voir prescrire un traitement anticipé. La patiente effectue alors elle-même un test urinaire à l'aide d'une BU. Si le test est positif, elle commence ensuite le traitement antibiotique précédemment prescrit. Cette approche nécessite deux évaluations par an, ce qui permet de réduire la durée des symptômes inconfortables et la durée de l'exposition aux antibiotiques par rapport à une prophylaxie antibiotique prolongée qui doit être évitée autant que possible. Elle peut également aider à mieux régler certaines pratiques d'automédication. L'antibioprophylaxie à long terme, même si elle peut réduire la fréquence des cystites, présente des risques de résistance aux antibiotiques et de toxicité. Il est essentiel que les patients soient informés de ces risques. Il est important de préciser que la prophylaxie antibiotique n'altère pas le cours naturel de la maladie, c'est-à-dire qu'à l'arrêt du traitement les récurrences réapparaissent.

Lorsque les épisodes de cystites sont très fréquents à raison d'au moins un épisode par mois et que les autres mesures ont échoué, une antibioprophylaxie peut être proposée.

- En première intention, il existe deux options :
 1. Fosfomycine-trométamol : 3 g en prise unique, à répéter au maximum tous les 7 jours. Dans les cas de cystites post-coïtales, elle peut être prise dans les 2 heures précédant ou suivant un rapport sexuel.
 2. Triméthoprime : 150 mg par jour, en prenant une dose par jour maximum, au coucher. Dans les cas de cystites post-coïtales, elle peut être prise dans les 2 heures précédant ou suivant un rapport sexuel.
- En deuxième intention, le cotrimoxazole peut être envisagé : 400 mg/80 mg par jour à prendre au coucher. Si les épisodes sont des cystites post-coïtales, la prise se fait dans les 2 heures précédant ou suivant un rapport sexuel. L'efficacité du cotrimoxazole est bien établie dans cette indication, mais il a un impact considérable sur le microbiote et peut entraîner des réactions allergiques rares mais graves.

La nitrofurantoïne ne doit plus être utilisée pour traiter les cystites récurrentes en raison de graves complications, notamment la fibrose pulmonaire et l'insuffisance hépatique, qui sont fortement liées à la durée du traitement. Les β -lactamines et les fluoroquinolones sont essentielles pour le traitement efficace de la pyélonéphrite aiguë et doivent donc être préservées.

L'objectif du traitement étant bien sûr de soulager les symptômes et non de stériliser les urines, la culture d'urine est donc réeffectuée uniquement si les symptômes persistent.

Il n'existe pas de recommandations standardisées pour les cystites récidivantes chez les personnes présentant des facteurs de risque de complication. Dans ce cas-là, le traitement est décidé conjointement par une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes des maladies infectieuses, d'urologues, de gynécologues et de radiologues (8,31).

1.4. Colonisation bactérienne et cystite de la femme enceinte

1.4.1. Colonisation urinaire

Comme nous l'avons vu précédemment le dépistage de la bactériurie est obligatoire dès le 4ème mois de grossesse, avec une bandelette urinaire par mois voir un ECBU pour les femmes les plus à risque. Lorsque la BU est positive un ECBU est réalisé et la bactériurie doit être impérativement traitée. Le traitement permet de réduire considérablement le risque d'infection urinaire symptomatique et ses conséquences sur la mère et le fœtus. Il est préférable d'opter pour des médicaments à spectre d'action étroit, avec un impact minime sur la flore intestinale et une excellente tolérance pour la mère et le fœtus.

L'antibiothérapie est donc systématiquement initiée après un ECBU et un antibiogramme, avec les recommandations suivantes :

- 1^{er} choix : amoxicilline 1 g 3 fois par jour
- 2^{ème} choix : pivmécillinam 400 mg 2 fois par jour
- 3^{ème} choix : fosfomycine-trométamol 3g
- 4^{ème} choix : TMP (à éviter les 2 premiers mois) 300 mg par jour
- 5^{ème} choix (hiérarchie selon impact sur le microbiote intestinal) :
 - Nitrofurantoïne 100 mg 3 fois par jour
 - Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) 800/160 mg 2 fois par jour

- Amoxicilline-acide clavulanique 1 g 3 fois par jour
- Céfixime

Tous les traitements ont une durée de 7 jours sauf la fosfomycine-trométamol qui est en prise unique.

Un contrôle est effectué par culture d'urine 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis sur une base mensuelle.

Il est essentiel de prendre des mesures préventives contre les infections néonatales pendant l'accouchement en cas de colonisation des voies urinaires par le streptocoque du groupe B, même si le titre est considéré comme « non significatif » ($< 10^5$ UFC/mL). Cette colonisation urinaire est généralement liée à une colonisation vaginale, qui peut persister ou récidiver. Pour les patients présentant des titres significatifs ($\geq 10^5$ UFC/mL), un traitement de la colonisation associée à la grossesse doit être envisagé, comme expliqué précédemment (8,14).

1.4.2. Cystite

Lors d'une cystite avérée chez la femme enceinte, il est impératif d'initier un traitement antibiotique probabiliste sans attendre les résultats de la culture et de l'antibiogramme en raison du risque de progression vers la pyélonéphrite aigüe. Les critères de sélection d'un antibiotique incluent la nécessité d'un risque de résistance faible, une efficacité démontrée, un excellent profil de tolérance maternelle et fœtale, et une incidence minimale sur le microbiote intestinal. Il est crucial de noter que l'exposition de la mère à un antibiotique fortement perturbateur du microbiote intestinal pendant la grossesse constitue le facteur de risque principal de E-BLSE en cas d'infections néonatales.

On retrouve donc pour le traitement probabiliste :

- 1ère intention : fosfomycine-trométamol 3 g
- 2ème intention : pivmécillinam 400 mg 2 fois par jour
- 3ème intention : nitrofurantoïne (très bonne pharmacovigilance pour le risque fœtal, mais même effets indésirables rares mais graves pour la mère que ceux observés dans le traitement général)
- 4ème intention : céfixime ou ciprofloxacine (la seule fluoroquinolone indiquée pendant la grossesse en raison d'une pharmacovigilance bien établie et rassurante).

L'antibiothérapie est ensuite adaptée à l'antibiogramme à 48h si besoin, même si la probabilité de changement d'antibiotique après un traitement probabiliste par fosfomycine reste faible. On retrouve alors comme pour la colonisation urinaire :

- 1ère intention : amoxicilline
- 2ème intention : fosfomycine-trométamol ou pivmécillinam
- 3ème intention : triméthoprime (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)
- 4ème intention :

- Nitrofurantoïne (très bonne pharmacovigilance pour le risque foetal, mais mêmes effets indésirables graves rares pour la mère que ceux observés dans le traitement général)
- SMX-TMP (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céfixime ou ciprofloxacine

Les traitements sont préconisés pour 7 jours à l'exception de la fosfomycine-trométamol en dose unique. De plus après l'arrêt du traitement, il est recommandé de réaliser un ECBU entre 8 et 10 jours, suivi d'un ECBU chaque mois jusqu'à l'accouchement.

Il est important de noter que l'utilisation d'amoxicilline, d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, de TMP (triméthoprim) et de cotrimoxazole n'est pas recommandée en traitement préventif en raison des niveaux de résistance acquis par *E. coli* vis-à-vis de ces médicaments (8,31).

Les recommandations concernant les traitements des cystites évoluent constamment selon les taux de résistances observés dans la population. De nouveaux antibiotiques sont en cours d'étude pour le traitement des IU non compliquées. Il s'agit par exemple de la gépotidacine, en cours d'essais cliniques de phase III, qui « est un antibiotique triazaacénaphthylène de première classe qui inhibe sélectivement la réplication de l'ADN bactérien par interaction avec les sous-unités bactériennes de l'ADN gyrase (GyrA) et de la topoisomérase IV ». Ce nouvel antibiotique serait potentiellement efficace contre la plupart des souches *E. coli* et *S. saprophyticus* même celles présentant des résistances aux antibiotiques actuels (34).

2. Exemples de thérapies innovantes en cours d'étude

Actuellement, les antibiotiques restent le traitement de référence pour les IU. Cependant, l'augmentation des taux de résistance est une réelle préoccupation mondiale et la consommation d'antibiotiques ne peut qu'accroître ces résistances. Il est donc important de rechercher dès à présent des alternatives aux antibiotiques découverts depuis plusieurs décennies et ayant induits des résistances. Pour cela, la compréhension de la pathogenèse et des mécanismes de virulence est décisive pour rechercher de nouvelles thérapeutiques qui devraient cibler stratégiquement les voies de virulence des pathogènes et épargner les processus de croissance et de division cellulaire. Ces nouvelles thérapeutiques permettraient donc de préserver le microbiote intestinal et d'éviter le développement de résistances.

2.1. Vaccins ciblant l'adhérence bactérienne

Les vaccins ciblant l'adhérence bactérienne sont une stratégie intéressante pour le développement de thérapies antibactériennes en raison du rôle indispensable de l'adhérence à presque toutes les étapes de la pathogenèse des IU. Les études précliniques menées chez la souris et le singe ont permis de développer des vaccins à base du complexe FimC-FimH chaperon-adhésine (située à l'extrémité du pilus de type 1), qui ont montré leurs efficacités pour bloquer les interactions hôte-pathogène notamment grâce aux anticorps qui bloquent la fonction de FimH, indispensable à la colonisation et donc à l'infection. Ce vaccin, actuellement en phase 2 d'un essai clinique est administré avec un adjuvant, l'hexaacyl disaccharide phosphorylé (PHAD®), un agoniste du TLR-4. En phase 1a/1b chez des femmes

ayant ou non des IU à répétition, il a montré une bonne tolérance et une augmentation de 152 à 330 fois des titres d'anticorps après 7 mois puis une augmentation de 50 fois des titres d'anticorps après 12 mois sans effets indésirables graves. Huit mois après l'immunisation, une diminution de 72 % des récurrences totales a été observée chez les femmes des cohortes par rapport aux huit mois précédant l'immunisation. Après ces essais, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé l'administration du vaccin FimCH chez les patients ne répondant plus aux traitements et soins standards pour un usage « compassionnel » (4,35,36).

2.2. Vaccins ciblant les sidérophores

Les systèmes d'acquisition du fer sont des éléments importants dans le processus de pathogénèse. Des expériences ont mis en évidence une régulation à la hausse de ces systèmes lors d'une infection et lors d'analyse d'urines de femmes atteintes d'IU. Des vaccins contre le récepteur ferrique d'absorption de la yersiniabactine (FyuA), la protéine d'acquisition de l'hème (Hma), le récepteur de l'aérobactine de transport d'absorption du fer (IutA) et l'élément A sensible au fer du récepteur sidérophore (IreA) ont donc été élaborés. Une étude a mis en évidence la présence de titres d'IgG (immunoglobulines G) contre ces antigènes chez des femmes ayant des antécédents d'IU et chez des hommes sans antécédents d'IU. De plus, la vaccination avec IutA et IreA a permis de réduire la colonisation de la vessie chez la souris. Le développement de vaccins multivalents serait intéressant pour augmenter les réponses immunologiques (4,11).

2.3. Petites molécules ciblant l'adhérence bactérienne

Les mannosides sont des composés synthétiques glycomimétiques, analogues du mannose, qui ciblent la fonction du pilus et donc l'adhésion bactérienne aux cellules hôtes. Ils permettent de bloquer l'adhésion de l'UPEC aux glycoprotéines mannosylées dans la vessie (uroplakines mannosylées) mais aussi dans le colon en se fixant à l'adhésine FimH du pilus de type 1 avec une haute affinité. Ainsi, les mannosides synthétiques sont 10^6 fois plus efficaces que l' α -D-mannose pour inhiber la fonction FimH. Les études menées sur des modèles murins démontrent que ces antagonistes FimH ont une bonne biodisponibilité par voie orale ainsi qu'une demi-vie améliorée et permettent de réduire la charge bactérienne de la vessie de manière rapide et efficace.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'UPEC se trouve initialement dans le tractus gastro-intestinal qui constitue son réservoir. L'administration orale de mannosides chez la souris a également permis d'extraire sélectivement l'UPEC exprimant les pili de type 1 de son habitat gastro-intestinal.

Ainsi, les mannosides ont un potentiel thérapeutique intéressant et prometteur, ils bloquent la colonisation, l'invasion et la formation de biofilm en épargnant le microbiote commensal contrairement aux antibiotiques. En bloquant les interactions hôte-pathogène, les mannosides pourraient prévenir ou traiter les infections urinaires établies mais aussi être efficaces contre l'UPEC multirésistante et potentialiser l'efficacité des antibiotiques. Un mannoside a été sélectionné pour des études cliniques chez l'homme (4).

2.4. Phagothérapie

La formation de biofilm a rendu les antibiotiques inefficaces et permet aux bactéries de persister dans les cellules vésicales ce qui peut conduire à des cystites récidivantes. Les phages vont agir en détruisant les biofilms par dégradation de la matrice extracellulaire, la pénétration du biofilm et l'infection des bactéries. La destruction de la matrice peut se faire grâce aux phages directement ou indirectement car ils peuvent stimuler la bactérie pour que cette dernière produise des enzymes qui dégradent l'EPS.

Une fois dans le biofilm, les phages peuvent se répliquer à l'intérieur de la bactérie et induire une lyse bactérienne. Les phages lytiques ont une action également sur les bactéries quiescentes et les phages lysogéniques peuvent intégrer le génome bactérien et empêcher la formation de biofilm. Les bactéries sont cependant parvenues à mettre en place des mécanismes de résistance aux phages et de coévolution, il est donc primordial de comprendre ces mécanismes afin de mettre en place des traitements appropriés (37).

2.5. Thérapies immunomodulatrices

Comme nous l'avons vu précédemment, la réponse immunitaire à une IU initiale conditionne la susceptibilité aux infections suivantes. Une activité trop importante de la COX-2 au niveau de la vessie et notamment des cellules urothéliales est prédictive d'une cystite chronique chez la souris et de cystites récidivantes chez l'homme. Chez l'homme, l'inhibition sélective de cette COX-2 par le célécoxib, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui inhibe la COX-2 mais pas la COX-1 (pour empêcher l'ulcération gastro-intestinale causée par l'inhibition de la COX-1) permet la régénération de l'uroépithélium en prévenant les lésions muqueuses. Les essais chez l'homme démontrent une réduction des symptômes, cependant les femmes traitées par AINS sans antibiotiques décrivent tout de même une durée plus longue des symptômes. L'utilisation des AINS non sélectifs est tout de même limitée chez les patientes souffrant de cystites récidivantes à cause des effets indésirables de ces derniers, qui peuvent être graves, tels que la néphrite interstitielle chronique et l'ulcération gastro-intestinale (4).

Une autre cible thérapeutique qui augmente la réponse inflammatoire est actuellement à l'étude. Il s'agit d'un facteur de l'hôte, le facteur 1α inductible par l'hypoxie (HIF- 1α) qui est un activateur transcriptionnel qui joue un rôle immunomodulateur déterminant dans les IU en condition d'hypoxie dans les modèles murins. Un médicament initialement développé pour les maladies inflammatoires de l'intestin est actuellement à l'étude pour réduire la réponse inflammatoire lors de l'IU, il s'agit de l'AKB-4924. Ce dernier agit en stabilisant HIF- 1α ce qui réduit les niveaux d'IL- 1β , d'IL-6, d'IL-8 (CXCL8) et de CXCL1 dans les modèles murins. Lorsque la réponse inflammatoire diminue, cela réduit le niveau d'hyperplasie de l'uroépithélium et chez l'homme cela se traduirait par une diminution du risque de cystites récidivantes (4).

III. L'antibiorésistance

L'antibiorésistance « désigne la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique » et donc l'incapacité des traitements antibiotiques à éradiquer l'infection bactérienne visée. Certaines bactéries sont naturellement résistantes aux antibiotiques tandis que d'autres vont acquérir cette compétence avec le temps. Le phénomène d'antibiorésistance est considérablement accéléré par l'utilisation répétée et/ou inappropriée d'antibiotiques chez l'homme et les animaux, représentant actuellement l'une des préoccupations majeures en matière de santé mondiale.

La présence d'antibiotiques dans l'organisme favorise la sélection de bactéries résistantes, soit par mutation, soit par des échanges de matériel génétique, comme les plasmides, avec d'autres bactéries les rendant insensibles aux effets des antibiotiques. Les plasmides sont des molécules d'ADN présentes dans les cellules bactériennes et se répliquent indépendamment des chromosomes (38,39).

Les antibiotiques absorbés éliminent les bactéries sensibles, et favorisent ainsi la prolifération des bactéries résistantes. Cette prolifération des bactéries résistantes rend les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces ou totalement inefficaces pour traiter les infections bactériennes (Figure 6), ce qui peut entraîner des conséquences graves pour la santé publique. Peu d'antibiotiques sont découverts actuellement, et certaines infections deviennent plus difficiles à traiter et peuvent être potentiellement mortelles. L'antibiorésistance est devenue un problème mondial majeur qui peut toucher tout individu, quel que soit son âge ou son lieu de résidence. La gestion prudente des antibiotiques est donc essentielle pour limiter leur impact négatif.

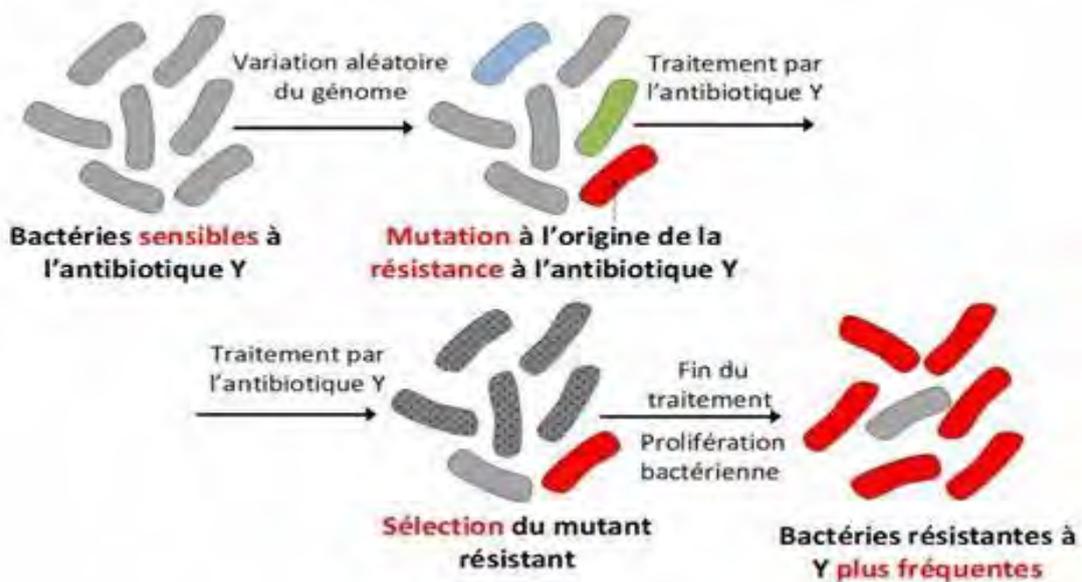


FIGURE 6 DEVELOPPEMENT DE L'ANTIBIORESISTANCE

Les cystites sont un bon exemple des conséquences que peut avoir l'antibiorésistance. En effet, ces infections étaient autrefois faciles à traiter. Aujourd'hui, certains antibiotiques utilisés auparavant ne sont plus efficaces chez certaines patientes. En effet, ces traitements peuvent entraîner une altération à long terme du microbiote normal du vagin et du tractus gastro-intestinal et une augmentation de la pression sélective vers la résistance aux antibiotiques. De plus, la résistance de l'UPEC aux antibiotiques et la propagation de l'UPEC multirésistante (MDR) les dernières décennies posent un problème majeur notamment chez les femmes ayant des IU récidivantes.

L'antibiorésistance résulte de l'utilisation fréquente d'antibiotiques, elle concerne aujourd'hui toutes les bactéries pathogènes. La pression de sélection permet l'émergence et la propagation de souches résistantes aux antibiotiques (5,39,40).

La résistance aux antibiotiques constitue l'une des menaces les plus importantes pour la santé publique selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et une approche « Une seule santé » doit être mise en place permettant de prendre en compte l'impact globale de l'antibiorésistance sur l'ensemble des écosystèmes (41). Une surveillance accrue de l'utilisation des antibiotiques et des taux de résistances est indispensable pour mieux gérer cette problématique et proposer une prise en charge appropriée des cystites. Nous allons dans cette partie commencer par un état des lieux de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance en France et dans le monde, puis nous déterminerons les principaux facteurs de risque et mécanismes de résistances retrouvés dans les cystites. Enfin nous aborderons l'impact de cette antibiorésistance au niveau sanitaire et économique.

1. Etat des lieux de la consommation d'antibiotiques et de l'antibiorésistance

Dans le contexte actuel de situations d'impasses thérapeutiques liées à l'antibiorésistance et aux difficultés d'approvisionnement rencontrées en officine lors des ruptures de stocks des médicaments, le bon usage des antibiotiques constitue une priorité. Pour identifier les axes d'amélioration, la connaissance de la consommation des antibiotiques et son évolution est essentielle.

Divers outils de surveillance ont donc été mis en place pour suivre la consommation d'antibiotiques et contrôler la résistance bactérienne. En France, la surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne en soins de ville est confiée à la mission Primo (« Surveillance et prévention des infections associées aux soins et, de l'antibiorésistance en soins de ville et en secteur médico-social »), et des outils tels que Géodes permettent de suivre l'évolution de l'antibiorésistance en France (36). Au niveau européen, la surveillance de la résistance aux antibiotiques se fait grâce à l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net) coordonné par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et la surveillance de la consommation des antibiotiques passe par le réseau ESAC-Net. Depuis 2021, les données françaises transmises à l'EARS-Net sont issues du Centre national de référence du pneumocoque et de la mission nationale de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé (Spares). Enfin, la surveillance mondiale de l'antibiorésistance passe quant à elle par le réseau GLASS lancé par l'OMS en 2015. Ce réseau permet une communication standardisée des données sur la résistance des agents pathogènes qui représentent « les plus grandes menaces pour la santé dans le monde » (42).

D'après Santé Publique France (SPF), plus de 865 000 infections bactériennes ont été résistantes aux antibiotiques en Europe en 2019 dont 103 000 uniquement en France. Le développement de ces résistances est donc très préoccupant et serait responsable de 4480 décès en France en 2019 (40). Pour comprendre comment ces résistances se propagent, il faut commencer par étudier la consommation d'antibiotiques en France.

1.1. Consommation d'antibiotiques en ville

Malgré une diminution de la consommation d'antibiotiques en ville au cours des 10 dernières années, la France se situe en 4^e position des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques, juste après la Grèce, la Roumanie, et la Bulgarie (43). Une étude publiée en juin 2021 portant sur l'impact des nouvelles recommandations nationales de 2015 sur les comportements de prescriptions

d'antibiotiques en France entre 2014 et 2019 permet de mettre en évidence un respect global des recommandations visibles notamment avec une nette augmentation des prescriptions de fosfomycine (+41 %) et de pivmécillinam (+7430 %) et une diminution des prescriptions de fluoroquinolones en ville (18). La poursuite de la promotion d'une utilisation responsable des antibiotiques semble donc cruciale à tous les niveaux (patients, professionnels de santé humaine et animale) afin de ralentir cette évolution défavorable de la résistance.

Selon SPF, 93 % des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville dont environ 15 % relèvent de prescriptions hospitalières. Après une année 2020 particulière durant laquelle nous avons observé une nette diminution des prescriptions en rapport avec les mesures barrières pour la gestion de l'épidémie de COVID-19, l'année 2021 a été marquée par une nouvelle augmentation, coïncidant avec une reprise des infections hivernales, des consultations médicales et des prescriptions d'antibiotiques, en particulier au dernier trimestre.

En effet, en 2021 la consommation d'antibiotiques a augmenté, bien qu'elle soit restée inférieure au niveau de 2019 (année prise pour référence par la stratégie nationale 2022-2025). La consommation en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants était de 18,9 DDJ/1000 habitants / jours soit une reprise d'environ 5 % par rapport à 2020. Cela représente 704,6 prescriptions / 1000 habitants / jours, soit une augmentation d'environ 6 % par rapport à 2020. L'objectif cible en nombre de prescriptions pour 1000 habitants par an est fixé par la stratégie nationale 2022-2025 à 650 et n'est donc pas atteint en 2021. Cependant, il est 17 % inférieur à ce qu'il était en 2019. Cette tendance à la hausse de la consommation d'antibiotiques en 2021 concerne toutes les classes d'âge de 0 à 64 ans, mais est plus marquée chez les enfants de 0 à 4 ans (43,44).

L'Assurance maladie surveille depuis plusieurs années le taux de prescriptions d'antibiotiques par les médecins généralistes pour les adultes et les enfants dans le cadre de la Rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) des médecins généralistes. En 2021, le taux de prescriptions d'antibiotiques chez les adultes âgés de 16 à 65 ans sans affection de longue durée (ALD) a continué de diminuer par rapport à 2019. La part des prescriptions d'antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (comme l'amoxicilline + acide clavulanique, les céphalosporines de 3e ou 4e génération, et les fluoroquinolones) est restée stable par rapport à 2020, mais est passée de 43,2 % en 2016 à 34,4 % en 2021 (44).

En 2022, la reprise des prescriptions d'antibiotiques se confirme avec une augmentation de 16,6 % par rapport à 2021. On observe une augmentation des prescriptions d'amoxicilline de 22 % mais surtout une augmentation préoccupante des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique de 17 % ainsi que de céphalosporines de 21,4 % qui sont tous les deux des antibiotiques générateurs de résistances (45).

En février 2022, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), la SPILF a publié une classification des antibiotiques adaptée au contexte français de la liste des antibiotiques essentiels, tenant compte de leur impact écologique. Pour les antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels de santé exerçant en dehors d'un établissement de santé, la SPILF a défini 2 groupes :

- le groupe 1 « molécules à utilisation préférentielle »
- le groupe 2 « molécules à indications restreintes ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne ».

Pour les antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels de santé exerçant dans un établissement de santé, la SPILF a défini 3 groupes :

- le groupe 1 « molécules à utilisation préférentielle »,
- le groupe 2 « molécules à indications restreintes ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne »,

- le groupe 3 « molécules réservées pour préserver leur efficacité ».

Les antibiotiques des groupes 2 et 3 sont une des cibles privilégiées des actions visant à améliorer le bon usage des antibiotiques, en complément de la réduction globale des prescriptions et durées de traitements.

En médecine de ville, la diminution de leur consommation était progressive de 2011 à 2019 ; elle s'est accentuée en 2020. Cependant, leur consommation a augmenté en 2021 (+5,5 %) et atteint 250 prescriptions / 1000 habitants / an. En France, la part d'antibiotiques à usage restreint consommée est passée de 46 % en 2011 à 35 % en 2019. Elle représente 36 % de la consommation d'antibiotiques en 2020 et 2021. L'antibiotique à usage restreint le plus prescrit est l'amoxicilline-acide clavulanique.

Au niveau international, l'OMS a également mis en place un indicateur de bon usage des antibiotiques appelé AWARE, qui classe les antibiotiques en trois groupes : Access, Watch et Reserve. Il favorise l'utilisation des antibiotiques du groupe Access, tels que l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, la doxycycline et le co-trimoxazole. L'objectif est d'atteindre une consommation de ces antibiotiques égale ou supérieure à 60 % dans chaque pays. En 2020 au niveau mondial, 65 % des 27 pays qui ont communiqué leur données de consommation d'antibiotiques ont atteint l'objectif (46). En France, les données de ventes d'antibiotiques montrent que 72,3 % des antibiotiques consommés appartiennent au groupe Access (73,3 % en ville et 60,5 % en établissements de santé). Ainsi, l'objectif fixé par l'OMS est atteint (44).

La démarche « Une seule santé » de la stratégie nationale 2022-2025 vise à prévenir le développement des résistances aux antibiotiques en mettant en place des outils au niveau national et international pour la surveillance de la consommation des antibiotiques et du développement des souches résistantes (44).

1.2. Résistance d'*E. coli* aux antibiotiques en France et dans le monde

1.2.1. En France

En 2021, la résistance bactérienne chez les entérobactéries, et notamment chez *Escherichia coli*, semble baisser pour ce qui est de la résistance aux céphalosporines de 3e génération (C3G), mais il y a quand même des fluctuations au cours des années. Il est donc indispensable de maintenir un niveau important de prévention des infections bactériennes résistantes tant en ville qu'en établissements de santé et dans les Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) (44).

La mission nationale de surveillance et de prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins, en soins de ville et en secteur médico-social (Primo) s'appuie en 2021 sur un réseau de 1564 laboratoires libéraux de biologie médicale répartis dans 15 régions, représentant 37,6 % des laboratoires libéraux de biologie médicale installés en France. La mission Primo collecte via ces laboratoires les antibiogrammes de prélèvements de patients vivant à leur domicile et de résidents en Ehpad. La collecte est complétée par la mission Spares pour les Ehpad intégrés à un établissement de santé (44).

En 2021, 578 731 antibiogrammes ont été inclus pour les souches de *E. coli* isolées de prélèvements urinaires chez les patients vivant à leur domicile. Ces souches présentent des tendances contrastées en termes de résistance aux antibiotiques. La résistance aux céphalosporines de 3e génération a diminué depuis 2015, tandis que la résistance aux fluoroquinolones a augmenté depuis 2019.

Dans ces prélèvements, la proportion de souches de *E. coli* isolées résistantes aux céphalosporines de 3e génération (C3G) par production de bêta-lactamase à spectre élargi était de 3,2 % (44).

La résistance aux céphalosporines de 3e génération a rapidement augmenté à l'échelle mondiale, atteignant 5 %. Ce phénomène varie également en fonction des caractéristiques du patient, avec la production de BLSE comme principal mécanisme de résistance. Certains antibiotiques demeurent actifs contre les souches d'*E. coli* produisant des BLSE, notamment la fosfomycine-trométamol (>98 %), la nitrofurantoïne (>90 %), le pivmecillinam (>70-90 %), les aminosides, la céfoxitine, la témocilline et le pipéracilline-tazobactam (8).

Concernant la résistance aux fluoroquinolones, elle était de 12,7 %. Cette résistance a marqué une tendance à la baisse de 12,5 % en 2013 à 11,0 % en 2018, mais elle s'oriente à la hausse depuis 2018, avec une augmentation plus marquée en 2021 (+7,6 % par rapport à 2020) (44).

La résistance aux fluoroquinolones est devenue une préoccupation mondiale alarmante, avec des variations significatives en fonction des caractéristiques du patient. Il faut bien retenir qu'un risque accru de résistance est bien documenté chez les sujets exposés à cette classe d'antibiotiques au cours des six mois précédents, quelle que soit l'indication. Le traitement des cystites simples par fluoroquinolones et C3G n'est donc évidemment plus préconisé au vu du développement des résistances (8).

Pour les souches de *E. coli* isolées de prélèvements urinaires chez des résidents d'Ehpad, 28 081 antibiogrammes ont été inclus en 2021. La proportion de souches résistantes parmi ces souches est globalement plus élevée que pour les patients vivant à domicile. La résistance aux céphalosporines de 3e génération depuis 2011 est fluctuante, avec une diminution en 2021 par rapport à 2020 et 2019, mais une augmentation par rapport à 2011. La résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* était en diminution depuis 2013, mais a augmenté en 2021.

La proportion de résistance aux C3G était de 9,2 % et de 19,5 % pour la résistance aux fluoroquinolones (45).

L'objectif de la stratégie nationale d'être inférieur ou égal à 3 % de souches isolées résistantes aux C3G en ville et inférieur ou égal à 8 % en EHPAD n'est pas atteint et aucun des quatre indicateurs précédents de la stratégie nationale n'a atteint la cible qui lui a été fixée pour chaque année par la stratégie nationale (45).

Le Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne (EARS-Net) classe la France parmi les pays européens en ce qui concerne la résistance chez *E. coli* isolées d'infections invasives. En 2020, la France se situait au 8e rang des pays avec la plus faible proportion de résistance aux fluoroquinolones et au 7e rang des pays avec la plus faible proportion de résistance aux céphalosporines de 3e génération. La valeur moyenne pondérée sur la population des pays participants à EARS-Net et la valeur pour la France de ces proportions sont en lente diminution sur la période 2017-2021 (45).

Ces données, issues de la Mission PRIMO et SPARES via RéPias/Santé publique France, soulignent l'évolution complexe des profils de résistance des souches d'*E. coli* en fonction du lieu de résidence des patients, mettant en évidence des nuances importantes dans la gestion des antibiotiques en ville.

Les variations des niveaux de résistance aux antibiotiques sont significatives et étroitement liées aux caractéristiques propres à chaque groupe de patients. Pour une gestion efficace des traitements antibiotiques, les médecins doivent constamment se référer aux niveaux de résistance spécifiques au groupe de patients considéré. De plus, la résistance aux antibiotiques est étroitement liée aux "points de rupture". Ces points de rupture sont des valeurs seuils cruciaux qui permettent de distinguer les souches bactériennes sensibles de celles résistantes. Depuis 2014, la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, en appliquant la concentration critique (quatre fois plus élevée pour la cystite que pour les autres IU) fixée par le Comité Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie/Comité

Européen de Sensibilité Antimicrobienne (CA-SFM/EUCAST), est autour de 10% pour les cystites alors qu'elle se situe entre 30 et 40 % pour les autres IU (Tableau 2)(8).

Aucune augmentation de la résistance à la fosfomycine-trométamol n'a été observé et l'efficacité du pivmecillinam, a été sous-estimée dans des études antérieures. Selon la méthode actuelle, le niveau de sensibilité dépasse 90 % pour la cystite non compliquée, ce qui le rend compatible avec une utilisation empirique (8).

Le triméthopime (TMP), présente des taux de sensibilité similaires à la combinaison triméthopime-sulfaméthoxazole (SMX-TMP). Les souches résistantes au TMP mais sensibles aux sulfamides sont rares, et la différence de sensibilité entre les deux molécules varie entre 2 % et 3 %. Des enquêtes menées par l'Observatoire national d'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) ont révélé des taux de résistance inférieurs à 20 % chez les souches d'*E. coli* responsables de cystites non compliquées. Les données de l'ONERBA entre 2013 et 2016 montrent un taux de résistance de 20 % à 22 % au co-trimoxazole.

Concernant les résistances observées dans les cystites, il faut garder à l'esprit que la cystite non compliquée non récurrente ne nécessite généralement pas de culture urinaire. Il est donc difficile d'évaluer la résistance dans ce groupe de patients (8,44).

TABLEAU 2 PREVALENCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE EN 2016 PARMIS LES SOUCHES D'E. COLI RESPONSABLES D'INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES CHEZ L'ADULTE

< 5%	Fosfomycine-trométamol	Population générale
	Nitrofurantoïne	Population générale
	Les aminoglycosides	Population générale
≈ 5 %	3GC et aztreonam	Population générale
< 10%	Ciprofloxacine, lévo-floxacine	Infection urinaire non compliquée et non récurrente, en l'absence d'administration de fluoroquinolones au cours des 6 mois précédents
	Pivmecillinam	Cystite non compliquée
10 à 20%	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations appropriées pour la cystite
	Pivmecillinam	Cystite à risque de complication
	Ciprofloxacine, lévo-floxacine	Infection urinaire à risque de complication
	TMP et SMX-TMP	Cystite non compliquée
> 20%	Amoxicilline	Population générale
	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations appropriées pour l'APN et les infections urinaires masculines
	TMP et SMX-TMP	Infection urinaire à risque de complication

1.2.2. Dans le monde

La résistance aux antibiotiques de l'UPEC a été étudiée dans différentes régions du monde, y compris en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et dans certains pays d'Afrique. Comme les chiffres suivants nous le montrent, la résistance bactérienne varie considérablement d'une zone géographique à l'autre et de façon rapide, il est donc important d'étudier ces variations au plus près et d'adapter les recommandations de traitements à chaque zone. De plus, on remarque que ces variations sont corrélées au niveau de développement des pays. Un rapport de l'OMS souligne ce lien qui peut être expliqué par le niveau plus faible de dépistage dans les pays en développement par rapport au pays développés, ce qui a tendance à augmenter les taux de résistance (46). On note par exemple une différence significative entre les taux de résistance aux fluoroquinolones dans les pays développés (entre 5,1 et 32 %) et les pays en voie de développement où les taux de résistance peuvent atteindre 85,5 % (5).

- **Amoxicilline-acide clavulanique :**
 - ✓ pays développés (États-Unis, 3,1 à 40 % ; Allemagne, 5,3 % ; Pologne, 13,9 % ; l'Angleterre, 30 % ; France, 37,6 %)
 - ✓ pays en développement (Népal, 48 % ; Pakistan, 71 % ; Jordanie, 83 %)
- **Ciprofloxacine :**
 - ✓ pays développés (États-Unis, 5,1 à 12,1 % ; Belgique, 12,9 % ; Allemagne, 10,5 à 17,3% ; Suisse, 17,4% ; l'Angleterre, 20,4 % ; France, 24,8 % ; Espagne, 39,8 %)
 - ✓ pays en développement (Jordanie, 55,5 %, Mongolie, 58,1 % ; Pakistan, 60,8 % ; Népal, 64,6 % ; Ethiopie, 85,5%)
- **Triméthoprim-sulfaméthoxazole :**
 - ✓ pays développés (Belgique, 14,6 % ; États-Unis, 17,4 % ; Allemagne, 18,45 % ; Pologne, 21,4 % ; Suisse, 24,5 % ; Espagne, 30,9 % ; France, 37,1 %)
 - ✓ pays en développement (Iran, 54 % ; Mexique, 66 % ; l'Éthiopie, 68,5 % ; Mongolie, 70,9 % ; Jordanie, 73,1% ; Pakistan, 82 %)
- **Nitrofurantoïne :**
 - ✓ 1,5-13,5 % dans le monde

La nitrofurantoïne présente une faible résistance chez l'UPEC ce qui en fait un choix privilégié pour le traitement. Des études ont montré que la résistance à la nitrofurantoïne chez *E. coli* est restée relativement stable et faible dans divers pays, bien que des variations existent. En raison de son efficacité, de son rapport coût-efficacité et de son faible impact environnemental, la nitrofurantoïne est souvent le traitement de premier choix pour les infections urinaires non compliquées chez les femmes dans beaucoup de pays et est utilisée en première intention en traitement probabiliste dans les cystites à risque de complication en France (5).
- **Fosfomycine**

Une étude comparative sur la résistance de l'UPEC à la fosfomycine a été menée en Allemagne, en Belgique et en Espagne. Les résultats ont révélé que moins de 1,5 % des échantillons étaient résistants à cet antibiotique. Toutes les souches d'*E. coli* examinées étaient sensibles à la fosfomycine. Elle est également efficace contre plusieurs types d'entérobactéries, y compris celles qui expriment des BLSE et des métallo- β -lactamases (MBL). En France, par exemple, la

fosfomycine est couramment utilisée comme traitement de première ligne pour les cystites aiguës simples chez les femmes. Pour les infections urinaires causées par des uropathogènes non résistants, les taux de guérison clinique varient de 87 % à 93 %, tandis que les taux de guérison microbiologique varient de 80 % à 83 %. Lorsqu'il s'agit de traiter des infections urinaires causées par des uropathogènes MDR avec de la fosfomycine, le taux global de guérison microbiologique est de 59 %. Bien que l'efficacité antibactérienne de la fosfomycine soit inférieure à celle d'autres antibiotiques, elle reste un antibiotique efficace pour les cystites simples.

En 6 ans, le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de leur usage (GLASS) a obtenu la participation de 127 pays ce qui représente 72 % de la population mondiale. En 2020, s'appuyant sur les données de 87 pays, cet outil a permis de mettre en évidence des niveaux élevés de résistance pouvant atteindre plus de 50 % pour certaines bactéries comme *K. pneumoniae* responsable d'infections sanguines. Ces infections sanguines pouvant être mortelles, elles sont traitées par des antibiotiques de dernier recours comme les carbapénèmes, mais là encore on observe une résistance préoccupante de 8 %.

Concernant *E.coli*, 20 % des isolats étaient résistants à l'ampicilline et au cotrimoxazole mais aussi aux fluoroquinolones (46).

La surveillance continue des consommations d'antibiotiques et des résistances par régions reste le moyen essentiel pour sélectionner les antibiotiques appropriés à chaque infection. Les antibiotiques restent le premier traitement pour les cystites mais aussi le facteur principal de développement de souches résistantes aux antibiotiques, il faut donc parvenir à trouver un équilibre permettant de soigner les infections pour éviter les complications et récurrences, tout en réduisant au maximum le risque de résistance. Les antibactériens doivent donc être utilisés conformément aux recommandations et des mesures préventives doivent systématiquement être associées aux traitements pour réduire le risque de récurrences (38).

2. Mécanismes de résistances aux antibiotiques

Comme nous l'avons vu précédemment, *E.coli* est l'agent étiologique principal des infections urinaires, responsable de 95 % des infections urinaires communautaires. Dans cette partie, nous allons donc nous consacrer à ce pathogène pour mieux comprendre les mécanismes de résistances mis en place souvent responsables de cystites récurrentes.

Divers mécanismes de résistance aux antibiotiques existent, comprenant la production d'enzymes qui dégradent l'antibiotique, l'entrée des bactéries dans les cellules et la formation d'un biofilm les rendant inaccessibles aux antibiotiques ou encore des mécanismes d'efflux ou de modification morphologique rendant l'antibiotique utilisé inefficace. La compréhension des mécanismes de résistance est primordiale pour comprendre comment les bactéries échappent aux traitements et peuvent induire des récurrences, ainsi que pour mettre en place de nouvelles thérapeutiques agissant sur ces mécanismes.

La prolifération généralisée de divers mécanismes de résistance aux antibiotiques rend les infections urinaires de plus en plus difficiles à traiter. Dans cette partie, nous allons étudier les principaux mécanismes de résistances mis en place par les agents uropathogènes pour contourner l'efficacité des antibiotiques.

Il est essentiel de comprendre que l'antibiorésistance est principalement due à l'acquisition de petits brins d'ADN circulaires appelés plasmides, transférables de bactérie à bactérie. Les mutations chromosomiques, impliquant la modification de gènes préexistants peuvent également permettre le développement de résistance aux antibiotiques mais cela reste un mécanisme moins important que la résistance plasmidique. Les résistances liées aux mutations se limitent à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques, tandis que les résistances plasmidiques, les plus courantes (représentant 80 % des résistances acquises), peuvent affecter plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques, entraînant une multirésistance. Ces transferts de mécanismes de résistance posent un sérieux problème, car ils peuvent se produire entre souches bactériennes, entre espèces différentes, et l'accumulation de ces mécanismes au sein d'une même souche peut entraîner des impasses thérapeutiques (1).

2.1. Production de betalactamases

Le développement d'entérobactéries résistantes responsables d'IU constitue une menace croissante pour la santé publique qui peut entraîner des multirésistances aux médicaments. En effet, ces bactéries acquièrent de plus en plus de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), telles que les céfotaximases (CTX-Ms), les oxacillinases (OXA), les β -lactamases de type AmpC, et les carbapénèmases.

Les plasmides associés à *E.coli* producteurs de BLSE comprennent les types IncFII, IncN et IncI1. Les plasmides de type IncI1 sont particulièrement connus pour favoriser la propagation des BLSE type CTX-M chez *E. coli*. Ces plasmides permettent le transfert des déterminants de résistance à la plupart des agents antimicrobiens d'une espèce à une autre, contribuant ainsi à la dissémination de la résistance aux antibiotiques (38).

E.coli comme *K.pneumoniae* ont avec le temps acquis des plasmides codant pour des BLSE. Cette acquisition est particulièrement inquiétante car ces plasmides favorisent la propagation rapide de la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) mais aussi à d'autres antibiotiques comme les aminosides, les sulfamides ou les quinolones.(1,38) De plus, d'autres entérobactéries produisent des β -lactamases de classe C (enzymes AmpC), actives contre la céphamycine et les C3G résistantes aux inhibiteurs de la β -lactamase. La transmission de ces plasmides et donc des résistances est très préoccupante et peut rendre les bactéries multirésistantes. Il existe plusieurs types d'enzymes bêta-lactamase. Sur un plasmide, on peut retrouver plusieurs gènes codant pour plusieurs enzymes différentes (5).

➤ Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE)

Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), originaires de *Klebsiella pneumoniae* et d'*Escherichia coli*, se sont répandues dans toute la famille des entérobactéries. L'utilisation fréquente de céphalosporines en milieu hospitalier et la présence de gènes BLSE sur des éléments transférables créent un environnement propice à la sélection de la résistance aux antibiotiques. En France, 7,6 % des UPEC produiraient des BLSE avec une prédominance pour les céfotaximases. Ces β -lactamases, codées par plasmide ou chromosome, présentent une large activité contre les pénicillines, les céphalosporines et les monobactams en hydrolysant la liaison amide du cycle β -lactamine, ces antibiotiques sont inactivés. Pour être actifs, ils doivent donc être utilisés en association avec des inhibiteurs des BLSE (1,5).

➤ Les céfotaximases (CTX-MS)

Les cefotaximases sont prédominantes dans les isolats communautaires, et sont fréquemment codées sur des plasmides accompagnés d'autres gènes de résistance. Les plasmides porteurs forment une

nouvelle catégorie plasmidique, génétiquement distincte des autres β -lactamases codées par plasmide. Les souches isolées porteuses de CTX-MS ont une résistance contre un large éventail de pénicillines, incluant celles à spectre étroit, large et étendu, ainsi que contre les céphalosporines classiques et à spectre étendu, mais surtout une résistance importante au céfotaxime et à la ceftriaxone et une sensibilité réduite à la ceftazidime. Leur mécanisme d'action efficace implique l'hydrolyse du cycle β -lactame par une attaque nucléophile d'un carbone carbonyle cyclique par une sérine conservée dans la β -lactamase, aboutissant à la formation d'un produit inactif à cycle ouvert (1)(5).

➤ Les Enzymes AmpC

Les enzymes AmpC, sont présentes au niveau chromosomique, elles hydrolysent, les céphalosporines, ainsi que la céphamycine et sont également résistantes à l'acide clavulanique. L'expression de l'ampC est induite en réponse à l'exposition aux β -lactamines telles que la céfoxitine qui se lie aux transpeptidases ce qui active ensuite un régulateur transcriptionnel (AmpR). Actuellement, le plasmide Inc11 est responsable du transfert des gènes de type CMY-2 qui codent pour l'enzyme AmpC la plus fréquemment retrouvée chez *E.coli* (38).

➤ Les oxacillinases (OXA)

Les β -lactamases de type OXA, fréquemment codées par des plasmides sont nombreuses, plus de 750 types ont été identifiés. Elles ont initialement montré une activité contre l'oxacilline et les pénicillines en hydrolysant les cycles β -lactamines. Certaines OXA ont ensuite montré une activité contre les céphalosporines et les carbapénèmes. En outre, les OXA se distinguent par leur capacité à résister aux inhibiteurs des β -lactamases (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam)(47).

➤ Les carbapénèmases

Les carbapénèmases confèrent la capacité d'inactiver les carbapénèmes, en plus des pénicillines et des céphalosporines. Les deux carbapénèmases les plus cliniquement pertinentes dans les IU sont la *K. pneumoniae* carbapénémase (KPC) et la métallo- β -lactamase de New Delhi (NDM-1), elles proviennent de *K. pneumoniae* et se sont rapidement répandues dans toute la famille des entérobactéries, créant ainsi des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. La large activité des carbapénèmases confère une résistance à une vaste gamme d'antibiotiques β -lactamines à spectre élargi, en particulier les carbapénèmes (38,47).

Pour finir, les entérocoques sont naturellement résistants aux triméthoprime, à la clindamycine, aux céphalosporines et aux pénicillines. Le développement par les entérocoques de résistance aux glycopeptides tel que la vancomycine est une préoccupation majeure car il s'agit de l'un des derniers traitements à disposition contre les organismes multirésistants (1).

2.2. Changement morphologique et formation de biofilms

Comme nous l'avons vu dans la partie pathogénèse, pour se protéger de l'environnement vésical, une fois dans les cellules de la vessie, les bactéries vont former une communauté bactérienne intracellulaire. Cet ensemble de bactéries va former un biofilm protégeant cette communauté des différents stress tels que les défenses immunitaires innées (arrivée des neutrophiles) de l'hôte et des agents antimicrobiens. Ce biofilm est constitué d'ADN extracellulaire, d'exopolysaccharides (EPS), de pili, de flagelles et d'autres fibres adhésives, et va créer une barrière physique à l'entrée des antibiotiques (4,11).

La formation de biofilms est une stratégie importante mise en place par les pathogènes lors des infections, elle augmente considérablement leur virulence et est un moyen efficace pour résister aux antimicrobiens. L'âge et la composition du biofilm sont des facteurs clé influençant la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. À mesure que le biofilm mûrit, l'accumulation accrue de substances polymériques extracellulaires (EPS), combinée aux gradients de nutriments et d'oxygène, affecte le métabolisme cellulaire et les taux de croissance, entraînant ainsi une réduction de l'entrée et de l'activité des agents antimicrobiens. Une fois le biofilm mature, les bactéries présentent une résistance accrue aux antibiotiques, attribuable non seulement à une transmission importante des marqueurs de résistance au sein de la communauté (avec parfois la présence de beta-lactamases ou d'aminoglycosides adényltransférases directement en contact avec les antimicrobiens), mais également aux contraintes de diffusion imposées par la matrice extracellulaire empêchant l'action des antimicrobiens. Cette résistance est également influencée par l'inactivation des antibiotiques causée par une concentration élevée d'ions métalliques et un pH bas, ainsi que par la présence de cellules persistantes métaboliquement inactives qui survivent au traitement. Les bactéries du biofilm ont une résistance très importante pouvant être 1000 fois supérieure par rapport aux bactéries libres.

Des phages sont donc actuellement à l'étude pour lutter contre ce mécanisme et pourraient être utilisés en association avec des antibiotiques pour une action synergique (27,37).

2.3. Autres mécanismes retrouvés

2.3.1. Efflux des antibiotiques

Le mécanisme le plus fréquent de résistance bactérienne est l'efflux de médicaments des cellules à travers des transporteurs membranaires, tels que les protéines de la cassette de liaison à l'ATP (ABC). La surexpression de ces transporteurs est un facteur majeur de la multirésistance aux médicaments, car elle augmente l'efflux de différents médicaments des cellules, réduisant ainsi leur concentration intracellulaire (1). Ainsi pour résister aux fluoroquinolones, *E. coli* exprime de manière importante des gènes codant pour des pompes d'efflux (5).

2.3.2. Modification de la cible médicamenteuse

Certaines protéines bactériennes sont la cible d'antimicrobiens. L'altération de ces protéines bactériennes de manière à ce que le médicament se lie mal ou ne se lie pas du tout est un mécanisme courant de résistance (1).

Par exemple, les fluoroquinolones agissent par inhibition de l'activité des topoisomérases II et IV. La topoisomérase II aussi appelée ADN gyrase est codée par les gènes *gyrA* et *gyrB* qui catalysent le sur-enroulement de l'ADN. Pour résister aux fluoroquinolones et aux quinolones, l'UPEC a muté au niveau de ces gènes empêchant ainsi la liaison et l'activité de ces antibiotiques. Par ailleurs, d'autres gènes (*qnrA*, *B* et *C*) retrouvés cette fois-ci au niveau des plasmides induisent également une résistance à ces antibiotiques par inhibition de la liaison aux topoisomérases.

Pour la nitrofurantoïne, la résistance chez *E. coli* reste faible et se ferait par mutation des gènes *nsfA* et *B* qui codent pour des nitroréductases insensible à l'oxygène.

Le dernier exemple concerne la fosfomycine qui est antibiotique qui exerce un effet bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Cette inhibition est irréversible et se fait à un stade précoce de la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne, entraînant la lyse et la mort des bactéries. La fosfomycine utilise des protéines de transport actives pour atteindre le cytoplasme bactérien, où elle agit comme un analogue du phosphoénolpyruvate (PEP) et se lie à l'énoylpyruvyl transférase UDP-GlcNAc, inactivant cette enzyme, essentielle à la biosynthèse du peptidoglycane. La résistance à la fosfomycine passe par des mutations des gènes codant pour le transporteur du glycérol-3-phosphate

ou le transporteur du glucose-6-phosphate entraînant une diminution de l'absorption de la fosfomycine par les cellules bactériennes. Des mutations ponctuelles ont également été observées dans le site de liaison de l'énolpyruvyl transférase UDP-GlcNAc. Enfin, la résistance peut également se faire par inactivation de la fosfomycine en clivant le cycle oxirane de l'antibiotique ou par phosphorylation du groupe phosphonate. L'ouverture du cycle oxirane peut être catalysée par la glutathion transférase (FosA), la L-cystéine thiol transférase (Fos B) ou l'époxyde hydrolase spécifique de la fosfomycine (5).

Les souches d'*E. coli* impliquées dans les infections urinaires développent très rapidement des résistances à la grande majorité des antibiotiques dans le monde entier. Comme nous venons de le voir, les entérobactéries abritent des gènes conférant une résistance à presque tous les antibiotiques et les plasmides hébergeant ces déterminants de résistance peuvent être transférés entre bactéries, même entre espèces, de sorte que l'acquisition d'une résistance à de nouveaux antibiotiques peut n'être qu'une question de temps. Pour éviter les impasses thérapeutiques liées à l'antibiorésistance, il apparaît indispensable de bien connaître les recommandations pratiques de prescription d'antibiotiques lorsqu'il y a des signes d'infection, de poursuivre la promotion de l'utilisation appropriée des antibiotiques et l'augmentation des efforts pour prévenir les infections urinaires.

3. Facteurs de risque d'antibiorésistance

Le facteur de risque le mieux identifié responsable de résistance est l'exposition antérieure à un ou plusieurs antibiotiques. Cette exposition entraîne non seulement des résistances dans la classe de l'antibiotique utilisé mais également à d'autres familles d'antibiotiques, grâce notamment aux plasmides. Dans le tube digestif, un nombre très important de bactéries cohabitent ($>10^9$ bactéries par gramme de selles). Lorsque les éléments responsables de résistance sont transférables, cette proximité favorise le contact direct entre les bactéries et leur propagation (29).

L'analyse des données de 25 études portant sur 31 284 patients a permis de mettre en évidence les facteurs de risque de multirésistance isolés des infections urinaires.

L'utilisation antérieure d'antibiotique est le principal facteur de risque. En effet, cette analyse a montré que l'usage antérieur d'un antibiotique dans les 2 à 365 jours plus tôt est largement corrélée à un risque accru d'antibiorésistance ultérieure.

Les autres facteurs de risque comprennent une hospitalisation, des troubles génito-urinaires, le cathétérisme urinaire, l'âge et des infections urinaires récurrentes (5). L'utilisation d'antibiotiques pour le bétail et les activités agricoles et l'ingestion de produits alimentaires d'origine animale ou végétale peut également expliquer la propagation des résistances (38).

La résistance aux antimicrobiens dans les infections urinaires à UPEC et la propagation de souches multirésistantes posent un problème clinique croissant, en particulier chez les femmes souffrant d'infections urinaires récurrentes. L'augmentation de la prévalence des souches MDR, notamment dans les pays en développement, entraîne une utilisation excessive d'antibiotiques à large spectre tels que les fluoroquinolones, les céphalosporines et les aminosides, ce qui entraîne une augmentation des coûts de traitement et d'hospitalisation (5). On observe par exemple que dans de nombreux pays comme l'Inde par exemple, les antibiotiques peuvent encore être vendus directement en pharmacie sans ordonnance ce qui favorise l'antibiorésistance (38). La résistance aux antimicrobiens entre les UPEC augmente dans de nombreux pays, avec des variations temporelles et géographiques (5).

4. Impact sanitaire et économique de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance associée aux infections a un impact significatif sur la santé et l'économie. Sur le plan sanitaire, l'antibiorésistance rend le traitement des infections plus difficile, prolongeant ainsi la durée de la maladie et augmentant le risque de complications. De plus, elle limite les options de traitement, ce qui peut entraîner des infections plus graves et des taux de récurrence plus élevés. Sur le plan économique, l'antibiorésistance accroît les coûts liés aux soins de santé en raison de la nécessité de recourir à des traitements plus complexes et de prolonger les hospitalisations. De plus, elle peut entraîner une augmentation des coûts indirects liés à l'absentéisme au travail et à la perte de productivité. En outre, l'antibiorésistance peut nécessiter des investissements supplémentaires dans la recherche et le développement de nouveaux traitements, ainsi que dans la mise en œuvre de mesures de prévention et de contrôle.

4.1. Impact sanitaire

L'antibiorésistance est une menace pour l'ensemble du vivant partout dans le monde. La consommation excessive et inadaptée des antibiotiques favorise l'émergence de souches résistantes dans tous les écosystèmes et compromet l'efficacité des traitements chez l'homme et l'animal. Il ne s'agit pas d'un nouveau phénomène, depuis la découverte de la pénicilline, chaque nouvel antibiotique a permis l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance. Cependant, depuis le début des années 2000 une progression rapide de ce phénomène a été observée, menaçant notre mode de vie habituel et compromettant les grandes avancées médicales des 70 dernières années. Les conséquences du développement de l'antibiorésistance sont majeures au niveau sanitaire et posent un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale. Si la surconsommation d'antibiotiques n'est pas endiguée, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde et les infections redeviendraient la première cause de décès (39). En effet, en Europe, 800 000 personnes sont chaque année infectées par des bactéries résistantes aux antibiotiques et ces bactéries seraient à l'origine de 100 décès par jour en 2020 (48). En France, l'antibiorésistance est à l'origine de 5 500 décès par an chez des patients atteints d'infections à bactéries résistantes, et 120 000 patients développent une infection liée à une bactérie résistante, selon une étude du centre européen de prévention et contrôle des maladies. De plus, un article récent estime à près de 1,3 million par an le nombre de décès attribuables à l'antibiorésistance dans le monde en 2019 (39).

La découverte des antibiotiques avec la pénicilline a permis de grands progrès dans le domaine de la médecine notamment en chirurgie complexe, greffes d'organes, néonatalogie et réanimation. Toutefois, ces avancées pourraient être compromises si l'antibiorésistance continue de se développer, car le risque infectieux associé à chaque acte médical deviendrait trop élevé.

L'antibiorésistance remet en question la capacité à traiter les infections, même les plus courantes, en médecine de ville, hospitalière, vétérinaire, et accroît le risque lors d'interventions médicales où les antibiotiques sont indispensables pour réduire les risques infectieux associés, tels que les chimiothérapies et les chirurgies.

Des bactéries résistantes aux antibiotiques sont présentes dans la plupart des infections, telles que les infections de la peau, les méningites, les infections sexuellement transmissibles, les infections urinaires et les infections des voies respiratoires, comme les pneumonies. Ces infections plutôt habituelles pourraient devenir dans les années à venir mortelles à cause de l'antibiorésistance.

L'inefficacité des antibiotiques entraîne plusieurs conséquences, elle est notamment responsable de maladies qui durent plus longtemps et sont plus difficiles à traiter. On observe aussi l'apparition de complications liées à cette antibiorésistance ce qui conduit à une augmentation des consultations

médicales et à l'utilisation de médicaments plus efficaces mais aussi plus coûteux. Enfin, comme nous l'avons vu l'inefficacité des antibiotiques augmente les risques lors d'interventions médicales et le nombre de décès.

Chaque année, en Europe, environ 35 000 personnes meurent d'infections résistantes aux antibiotiques. De plus si ce phénomène se poursuit, il pourrait être à l'origine de 2,4 millions de décès en Europe, Amérique du Nord et Australie entre 2015 et 2050 d'après les projections de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique). En France on estime que 238 000 personnes mourront à cause d'une antibiorésistance d'ici 2050 (49).

Il faut également garder à l'esprit que l'antibiorésistance est un large phénomène qui impacte aussi l'environnement, les animaux et les plantes ainsi que les denrées alimentaires. L'utilisation d'antibiotique notamment pour traiter les animaux, ainsi que l'élimination inappropriée des médicaments et les déjections humaines et animales contaminent les sols, les eaux et les plantes ce qui augmente la diffusion des résistances. On note cependant une diminution de la consommation des antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments qui peuvent transmettre les résistances à l'homme par contact direct ou par la chaîne alimentaire (48).

4.2. Impact économique

L'antibiorésistance conduit à l'utilisation de traitements de deuxième voir de troisième intention, plus coûteux et qui nécessitent parfois une hospitalisation qui a également un coût. Ce phénomène présente aussi un impact direct sur le PIB mondial. Des projections réalisées par la Banque mondiale prédisent une baisse du PIB comprise entre 1,1 et 3,8 % en 2050, selon le scénario (Figure 7) (48).

Aux Etats-Unis, près de 11 millions de personnes par an seraient traitées pour une infection urinaire, ce qui serait responsable d'une dépense autour de 6 milliards de dollars (5).

L'antibiorésistance a un impact économique conséquent. Au niveau mondial, elle pourrait coûter plus de 100 000 milliards de dollars et 55 milliards de dollars aux Etats-Unis. En Europe, l'antibiorésistance serait responsable de dépenses s'élevant à plus de 1,5 milliard d'euros. De plus, d'après l'ANSM (Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé) et une étude française réalisée en 2018, la consommation excessive d'antibiotiques en France est responsable de dépenses supplémentaires par rapport au pays voisins, variants entre 70 et 440 millions d'euros par an. Selon cette étude, la résistance aux antibiotiques aurait occasionné un coût total de 109,3 millions d'euros à la France en 2015 et pourrait atteindre 11,3 milliards de dollars d'ici 2050 (49).

Selon une étude publiée par la Banque mondiale en 2016, la résistance aux antibiotiques pourrait avoir un impact économique comparable à la crise financière de 2008 et affecterait notamment les pays les plus pauvres ou à faibles revenus. D'après ces projections économiques faites sur la période 2017-2050 et comme l'illustre la figure 7 intitulée « *Scénarios de l'impact de l'antibiorésistance en 2050 sur le PIB mondial* », l'antibiorésistance pourrait être responsable de la chute du PIB de plus de 5 % dans les pays les plus pauvres. Elle pourrait également impacter les pays en voie de développement en plongeant dans la pauvreté 28,3 millions de personnes.

La résistance aux antimicrobien aurait également un impact sur le coût des soins de santé qui pourraient augmenter de 300 milliards à 1000 milliards de dollars par an d'ici 2050.

Enfin, ce phénomène entraîne aussi des répercussions sur la production animale et pourrait engendrer un déficit compris entre 2,6 et 7,5 % par an d'ici 2050.

Les complications de l'antibiorésistance sont préoccupantes et pourraient coûter jusqu'à 3,5 milliards de dollars par an dans 33 pays si des actions ne sont pas menées pour contenir ce risque (50).

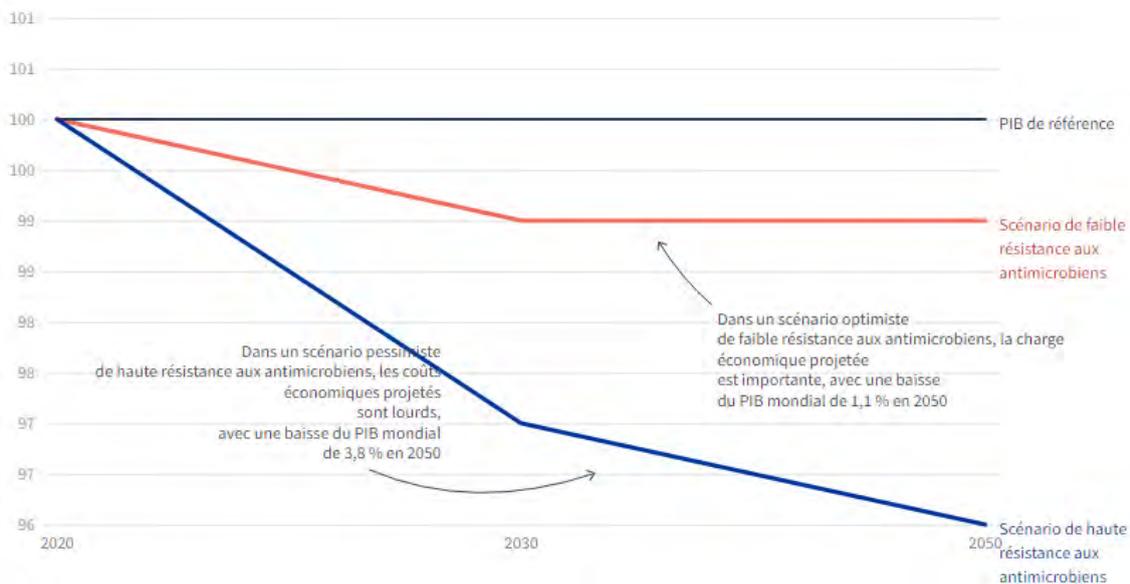


FIGURE 7 SCENARIOS DE L'IMPACT DE L'ANTIBIORESISTANCE EN 2050 SUR LE PIB MONDIAL

D'après toutes ces estimations et les observations actuelles, l'antibiorésistance est une menace croissante pour laquelle des mesures doivent rapidement être instaurées au long cours. Il apparaît donc indispensable d'établir des stratégies à différentes échelles pour endiguer ce problème menaçant tout individu. J'ai donc choisi de réaliser une étude permettant tout d'abord d'évaluer l'utilisation des antibiotiques par les femmes adultes lors d'une cystite, puis de réfléchir, dans la dernière partie, aux moyens qui peuvent être mis en place pour contrôler cette menace, à notre échelle en tant que pharmaciens, à l'échelle nationale et à l'échelle mondiale.

IV. Etude de l'utilisation des antibiotiques dans les cystites chez la femme

1. Introduction

L'utilisation d'un questionnaire nous a permis de collecter des données sur l'usage des antibiotiques chez les femmes lors de cystites ainsi que sur les connaissances et les comportements associés chez ces patientes.

Nous allons donc détailler les méthodes de collecte de données et de distribution puis nous passerons à la présentation et l'analyse des résultats.

Pour commencer, il est important de rappeler que l'objectif principal de cette enquête est d'évaluer l'utilisation des antibiotiques par les femmes lors d'une cystite. Cependant, ce questionnaire va également nous permettre d'évaluer la compréhension générale des participantes concernant les cystites et l'antibiorésistance. Cette enquête peut nous permettre de soulever certaines lacunes identifiées dans les connaissances et les comportements à adopter nous permettant en tant que professionnels de santé de mettre en place des campagnes d'éducation et de sensibilisation du public et des recommandations adaptées afin de réduire le risque d'antibiorésistance qui peut se développer lors d'un mésusage des antibiotiques.

2. Méthodologie

Cette enquête a été réalisée sur une période de 6 mois, du 20 mars 2023 au 20 septembre 2023 sur 60 patientes âgées de 21 à 74 ans. Le questionnaire a été expliqué puis distribué aux patientes de la pharmacie du Raisin, située en zone urbaine, au 27 boulevard des Minimes à Toulouse. La pharmacie participe quotidiennement à un exercice coordonné au sein d'une maison de santé pluriprofessionnelle : la MSP Les raisins. Cette organisation permet une collaboration et une coordination entre les différents professionnels de santé pour une meilleure prise en charge du patient. Ainsi, chaque mardi, les différents professionnels de la structure se réunissent pour discuter des patients et coordonner leurs actions.

2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient définis comme suit : toute personne de sexe féminin âgée de 18 ans et plus avec une prescription d'antibiotique pour une cystite.

2.2. Distribution

Avant de débiter l'enquête, je me suis assurée de bien expliquer l'objectif de ma thèse à l'ensemble de l'équipe officinale où je travaillais et les différentes parties du questionnaire.

L'équipe était composée :

- Du pharmacien titulaire M. Pradines
- D'une préparatrice
- D'un stagiaire en 6eme année de pharmacie
- Et de deux apprenties préparatrices.

Seul le pharmacien, le stagiaire, la préparatrice et moi-même avons contribué à la distribution du questionnaire, ceci afin de bien expliquer aux patientes le déroulement et l'objectif de celui-ci et de pouvoir répondre aux questions éventuelles des patientes. Les critères de confidentialité et d'éthique ont été respectés tout au long de la distribution du questionnaire et de l'étude afin de garantir que les données des participantes soient traitées de manière anonyme et confidentielle. Avant de collecter les données, les patientes ont été pleinement informées de la nature de l'étude, de ses objectifs, de la méthode de collecte des données, et du caractère confidentiel de l'étude. Chaque patiente a été invitée à donner son consentement volontairement et de manière éclairée pour participer à l'étude.

À la fin des explications, la patiente avait le choix entre remplir le questionnaire avec un membre de l'équipe au téléphone à la fin de son traitement ou alors seule et nous l'apporter à la pharmacie ou nous l'envoyer par mail.

2.3. Questionnaire

Le questionnaire s'intitule « Enquête sur l'utilisation des antibiotiques dans le cadre d'une infection urinaire basse communautaire et sur les comportements pouvant entraîner une antibiorésistance » (Annexe 6). Il aborde de multiples questions et est organisé en différentes parties :

- Identification de la patiente
- Historique d'infection urinaire
- Consultation médicale
- Utilisation des médicaments
- Améliorations

L'étude réalisée est une étude observationnelle où les différents groupes ne sont pas comparés mais analysés distinctement. Tout d'abord, nous allons décrire les résultats recueillis et les analyser puis terminerons par une conclusion sur ces résultats qui nous permettra de mettre en place des solutions pour une meilleure prise en charge des cystites à l'officine.

3. Résultats

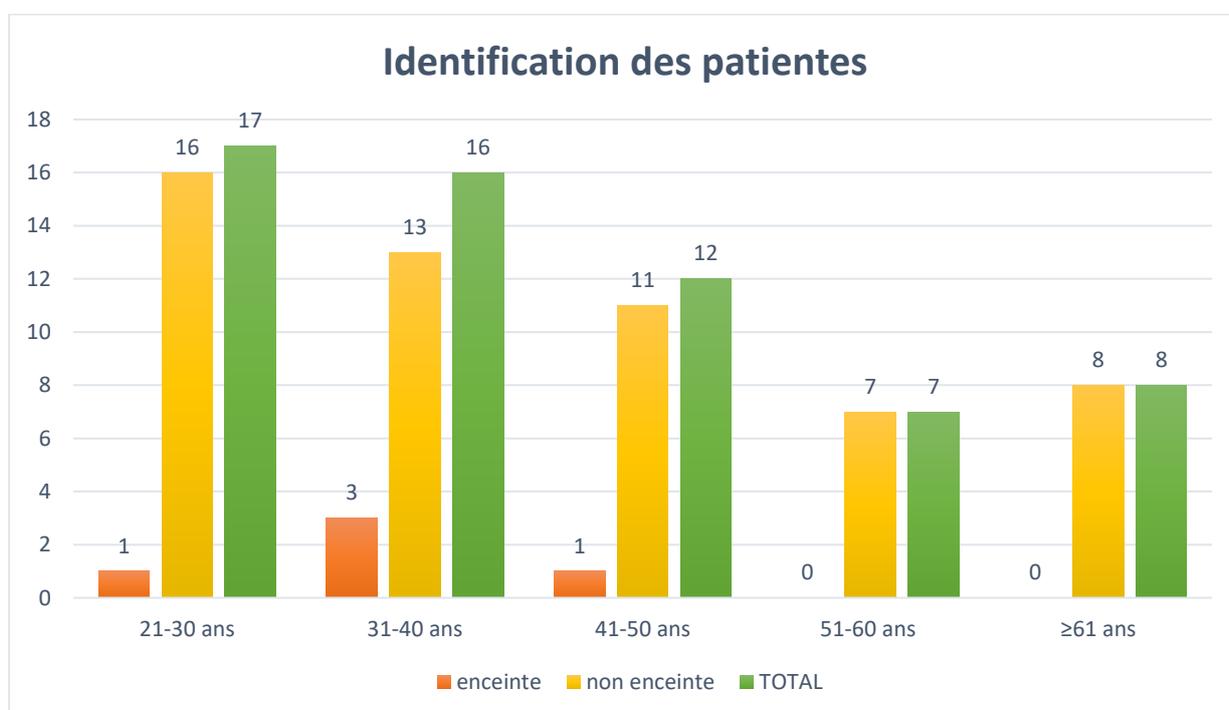
Les résultats présentés ont été obtenus à l'issue des 6 mois de distribution du questionnaire. Nous décrivons l'échantillon de patientes, puis nous nous intéresserons aux examens réalisés et aux médicaments prescrits lors de la consultation médicale puis pour finir, nous présenterons l'utilisation des médicaments par les patientes ainsi que leurs connaissances concernant la cystite.

3.1. Présentation de l'échantillon

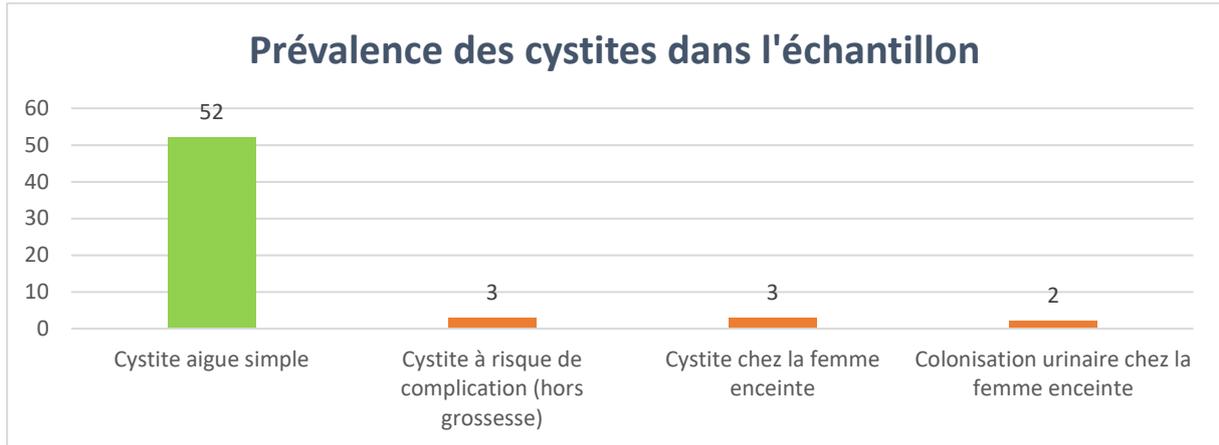
Au total, 60 patientes ont participé à l'étude. Sur les 60 patientes interrogées, 58 habitent en ville.

La patiente la plus jeune a 21 ans et la plus âgée a 74 ans. Environ 8 % des femmes de l'échantillon sont enceintes. La moyenne d'âge de l'échantillon est de 33 ans.

Identification des patientes					
ÂGE	21-30 ans	31-40 ans	41-50 ans	51-60 ans	≥61 ans
ENCEINTE	1	3	1	0	0
NON ENCEINTE	16	13	11	7	8
TOTAL	17	16	12	7	8

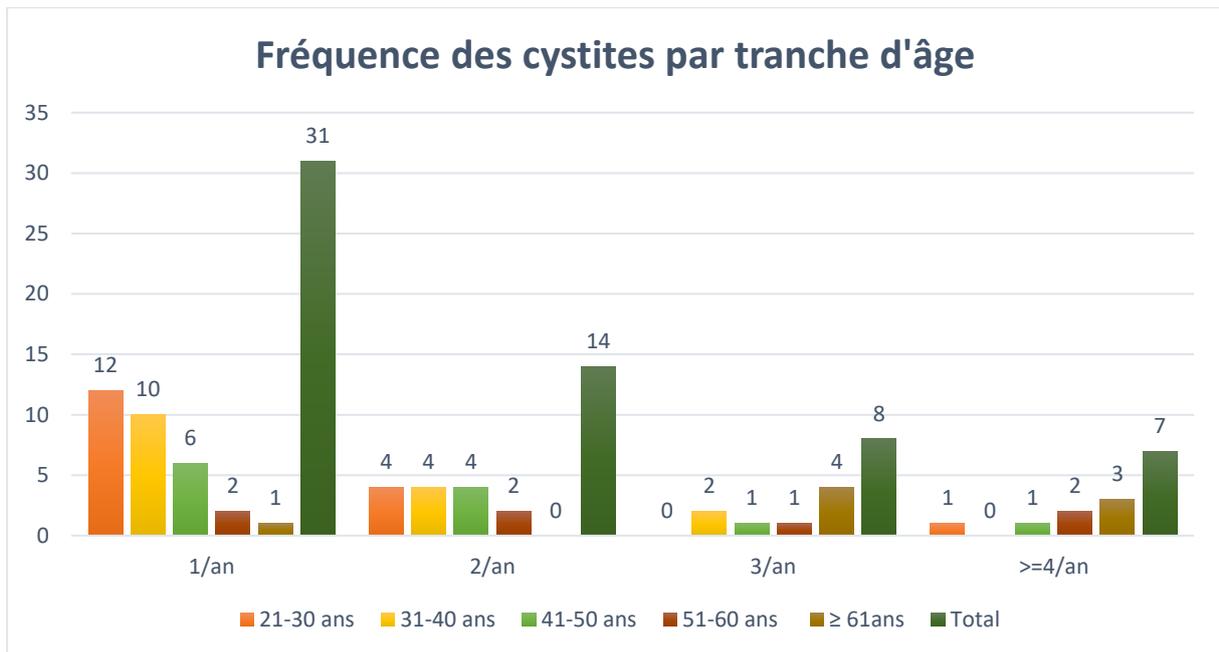


3.1.1. Prévalence des cystites dans l'échantillon



Sur les 60 patientes de l'échantillon, 52 ont eu une cystite aiguë simple et 3 patientes hors grossesse ont eu une cystite à risque de complication. Les femmes enceintes dans l'échantillon sont 5, 2 d'entre elles ont eu une colonisation urinaire et 3 ont eu une cystite. Au total, 6 patientes ont eu une cystite à risque de complication.

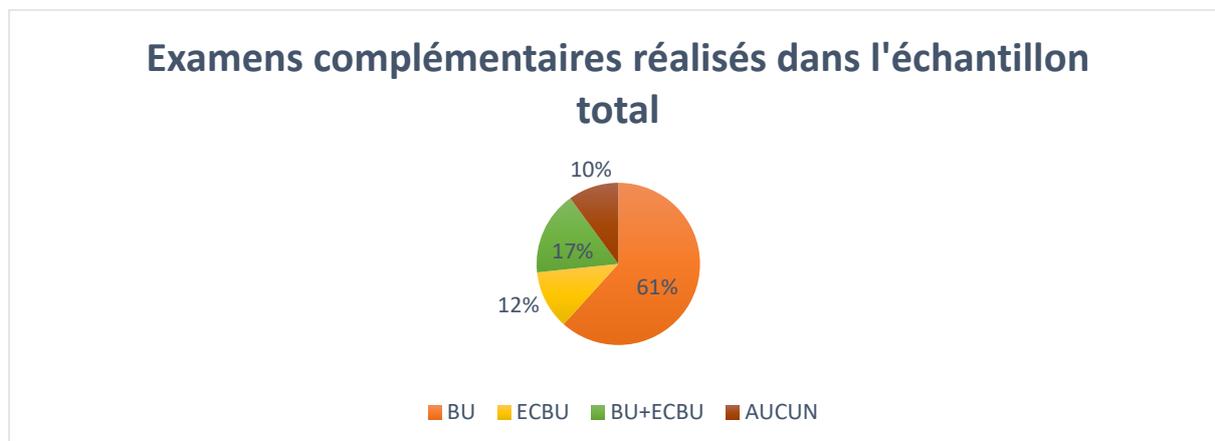
3.1.2. Présentation de la fréquence des cystites par tranche d'âge dans l'échantillon



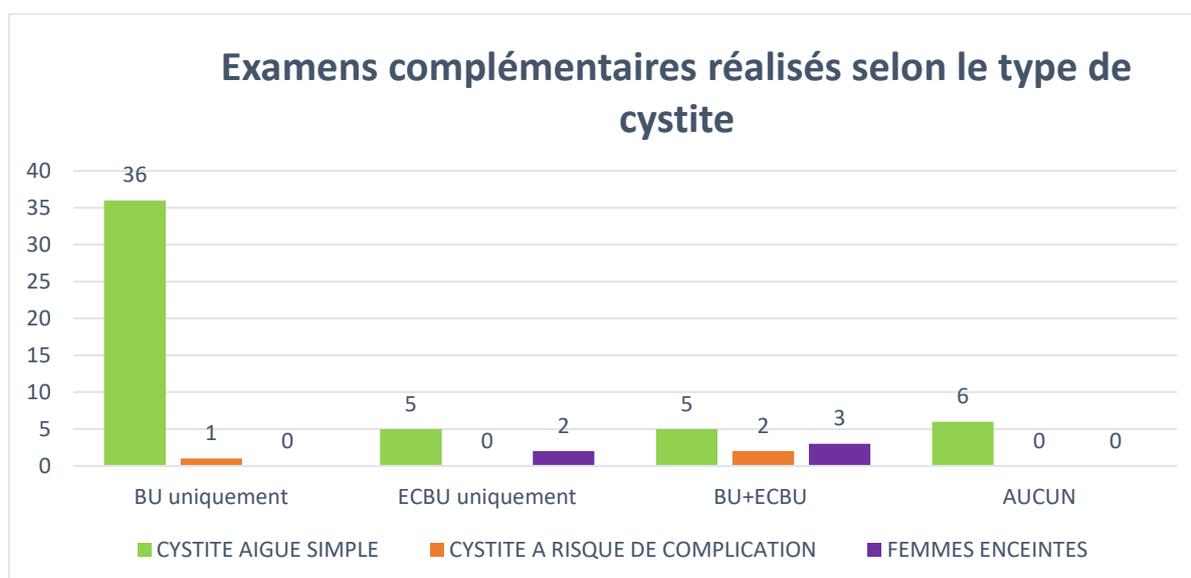
Dans cet échantillon, 7 patientes présentent une cystite récidivante (≥ 4 épisodes de cystite par an). Sur les 7 patientes concernées, une personne présente une cystite à la fois récidivante et à risque de complication. On observe tout de même que près de la moitié des femmes interrogées ont plus d'un épisode de cystite par an.

3.2. Présentation des prescriptions médicales

3.2.1. Examens complémentaires réalisés



On relève que 37 patientes, soit 61 % de l'échantillon total ont effectué uniquement une BU pour confirmer le diagnostic de cystite. 12 % des patientes se sont vu prescrire un ECBU uniquement et 17 % ont effectué à la fois une BU et un ECBU. En revanche, on constate un pourcentage de 10 % de patientes qui n'ont effectué ni une BU ni un ECBU.

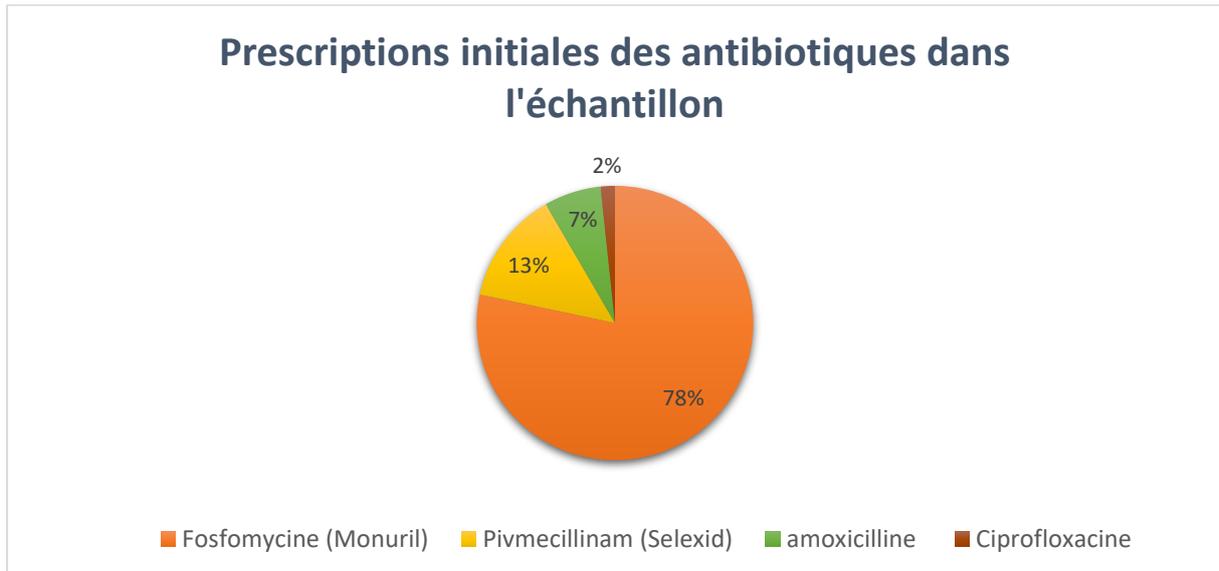


Chez les patientes ayant eu une cystite aiguë simple, 36 ont uniquement effectué une BU et 6 n'ont fait aucun examen. Concernant les patientes ayant une cystite récidivante, quatre patientes ont déclaré avoir effectué une BU uniquement, une patiente déclare avoir réalisé une BU et un ECBU et une autre patiente déclare n'avoir réalisé aucun examen.

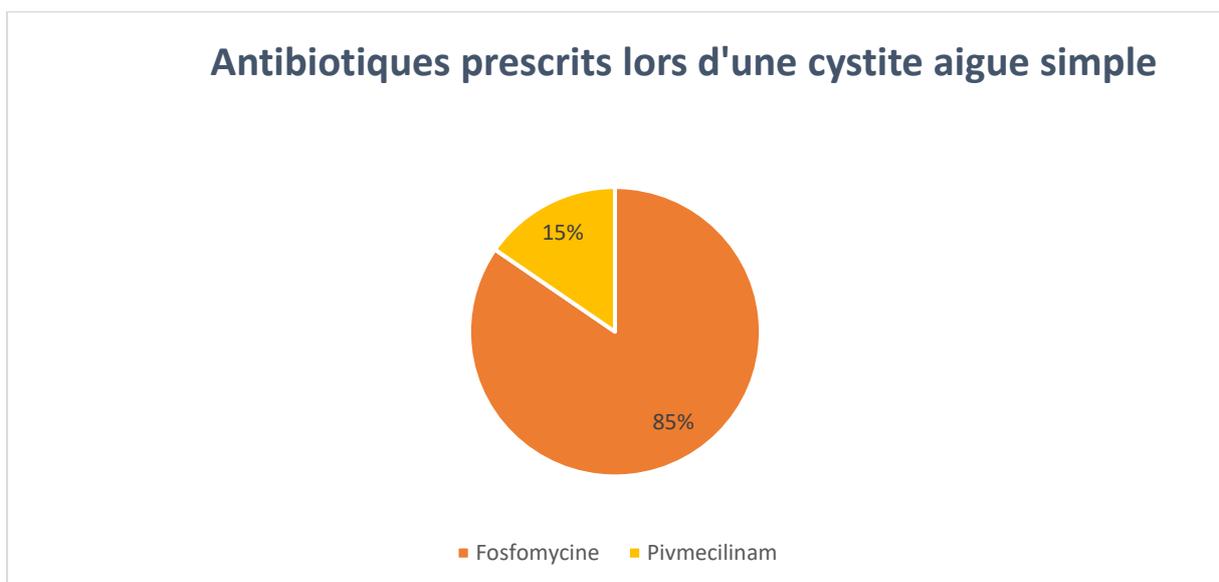
Pour les patientes ayant une cystite à risque de complication, la patiente ayant des récurrences a déclaré avoir effectué une BU suivie d'un ECBU et pour les deux autres patientes, l'une n'a effectué qu'une BU et la seconde, une BU suivie d'un ECBU. 2 femmes enceintes ont fait un ECBU uniquement et les 3 autres ont fait une BU et un ECBU.

Nous verrons dans le chapitre suivant que les recommandations nationales ne sont pas toujours suivies.

3.2.2. Médicaments prescrits

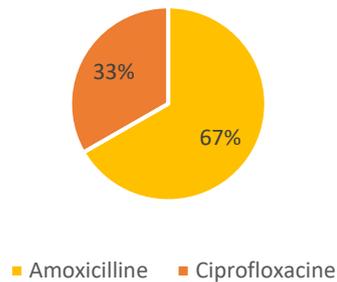


L'antibiotique le plus prescrit dans l'échantillon est la fosfomycine à 78 %. Il s'agit là d'une observation générale, les graphiques suivants vont décrire les antibiotiques prescrits selon le type de cystite.



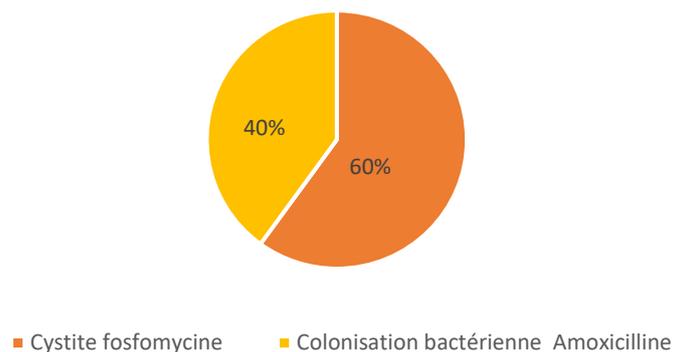
Lors d'une cystite aigue simple, on observe que les deux antibiotiques majoritairement prescrits sont la fosfomycine retrouvée dans 85 % des prescriptions et le pivmecillinam retrouvé dans 15 % des prescriptions. L'une de ces patientes est traitée avec une antibioprophylaxie par fosfomycine à la suite de cystites post-coïtales récidivantes. Les autres patientes ayant des récives sont traitées soit par fosfomycine soit par pivmécillinam.

Antibiotiques prescrits pour une cystite à risque de complication



Sur les 60 patientes interrogées, 3 patientes présentent des cystites à risque de complication et une patiente présente une cystite à la fois récidivante et à risque de complication. Deux patientes sont traitées par amoxicilline et la troisième patiente est traitée par ciprofloxacine.

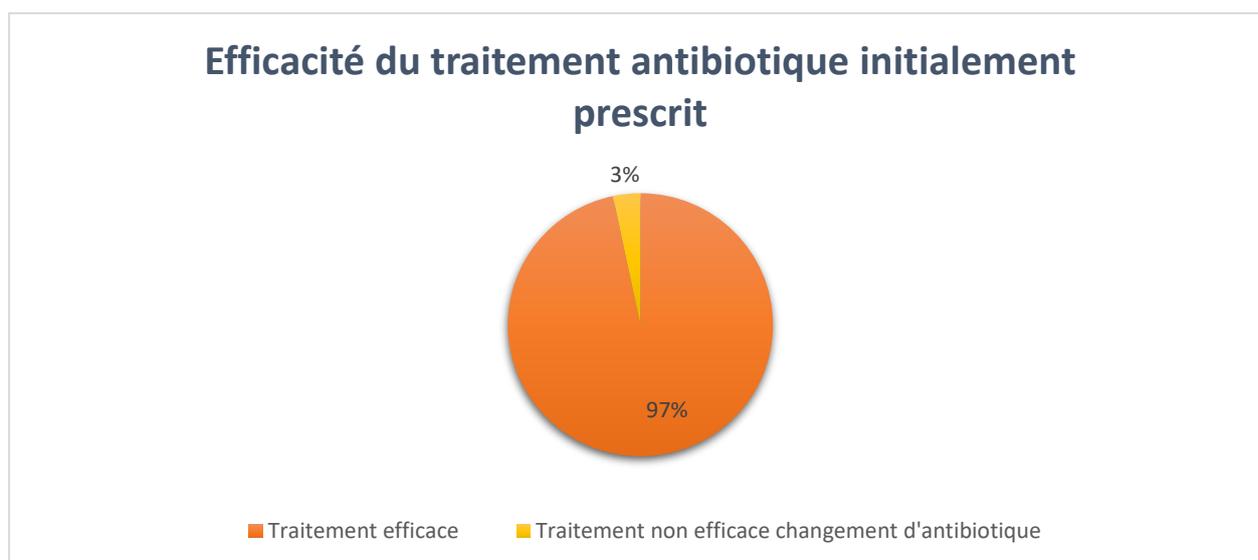
Antibiotiques prescrits chez la femme enceinte



Chez les femmes enceintes deux antibiotiques sont prescrits. La fosfomycine est retrouvée dans 60 % des prescriptions et l'amoxicilline dans 40 % des prescriptions. Il faut ici distinguer le traitement de la colonisation bactérienne de celui de la cystite. Les patientes traitées pour colonisation bactérienne (2/5 femmes enceintes) ont reçu comme traitement de l'amoxicilline et les patientes traitées pour une cystite (3/5) ont reçu de la fosfomycine.

Concernant les posologies des traitements, on relève quelques prescriptions qui ne sont pas en accord avec les recommandations nationales, notamment concernant la durée de traitement. Nous en reparlerons dans la partie suivante.

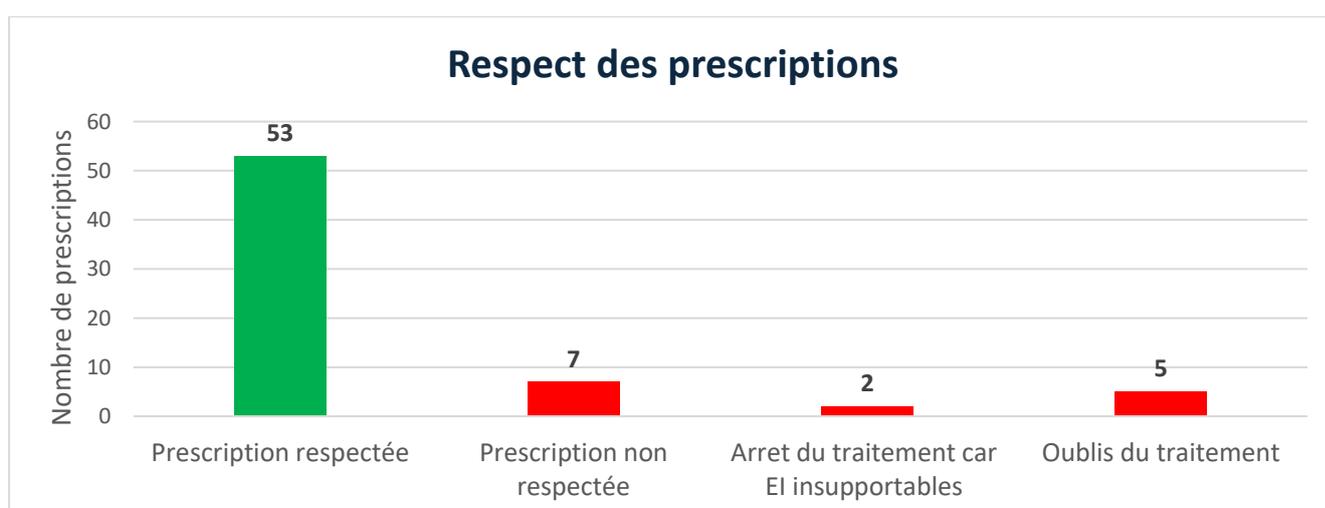
3.2.3. Echec du traitement avec nouvelle consultation et changement de traitement



Globalement, on observe que les traitements prescrits sont efficaces en réduisant rapidement les symptômes. Cependant, deux patientes ont dû revoir le médecin car le traitement pris était inefficace. La première patiente atteinte d'une cystite à risque de complication s'est vu prescrire de la nitrofurantoïne après un traitement par amoxicilline inefficace. La seconde patiente a dû réaliser un ECBU et s'est vu prescrire de l'amoxicilline après un traitement par fosfomycine inefficace dans le cadre d'une cystite aiguë simple.

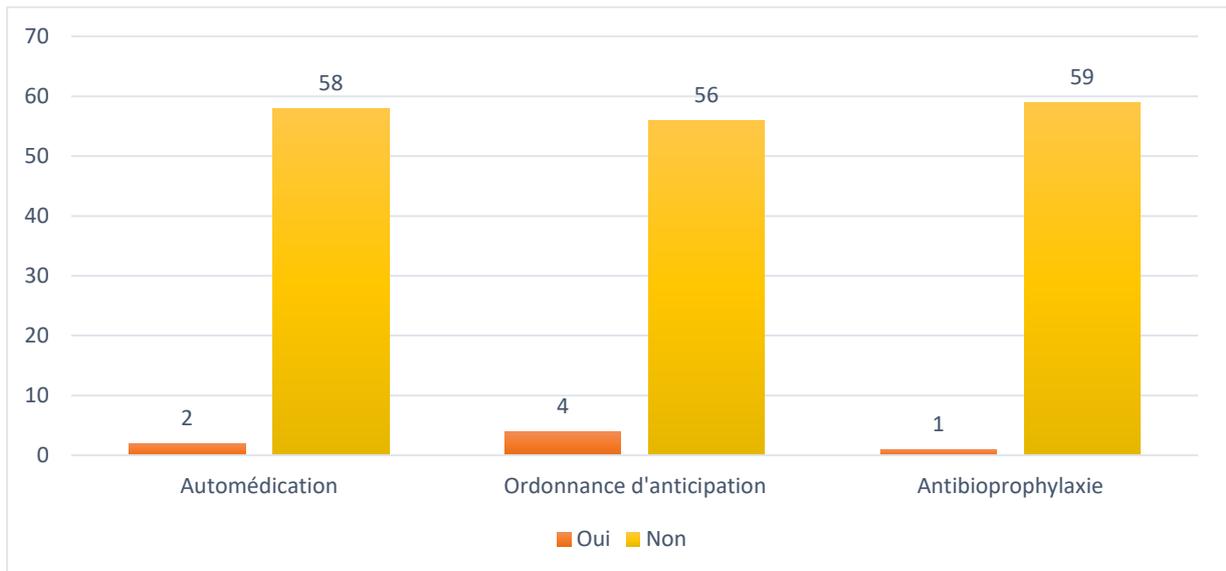
3.3. Utilisation des médicaments par les patientes

3.3.1. Respect de la prescription



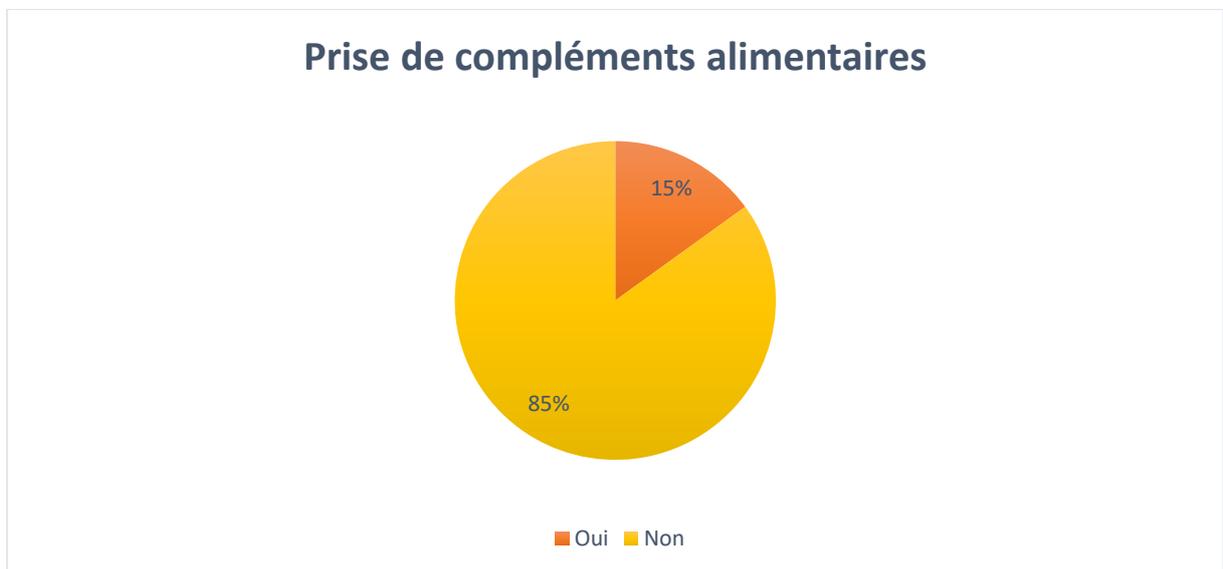
Les prescriptions ne sont pas toujours respectées. Sur les 60 patientes interrogées, 7 déclarent ne pas avoir strictement respecté la prescription, soit à cause d'effets indésirables trop importants, soit à cause d'oublis.

3.3.2. Automédication, antibioprophylaxie et ordonnance anticipée



Dans cet échantillon, 2 patientes déclarent avoir déjà utilisé des antibiotiques sans prescription médicale lorsqu'elles suspectaient une cystite. 4 patientes ont une ordonnance anticipée d'antibiotique faite par leur médecin et une patiente a une antibioprophylaxie à la suite de cystites récurrentes.

3.3.3. Prise de compléments alimentaires



A la question « Prenez-vous des médicaments ou compléments alimentaires pour prévenir l'apparition d'une infection urinaire ? Si oui précisez le(s)quel(s) » 15 % des patientes ont répondu oui soit 9 femmes sur 60. Ces compléments alimentaires contiennent généralement des plantes telles que la canneberge, la Bruyère, et/ou du D-mannose.

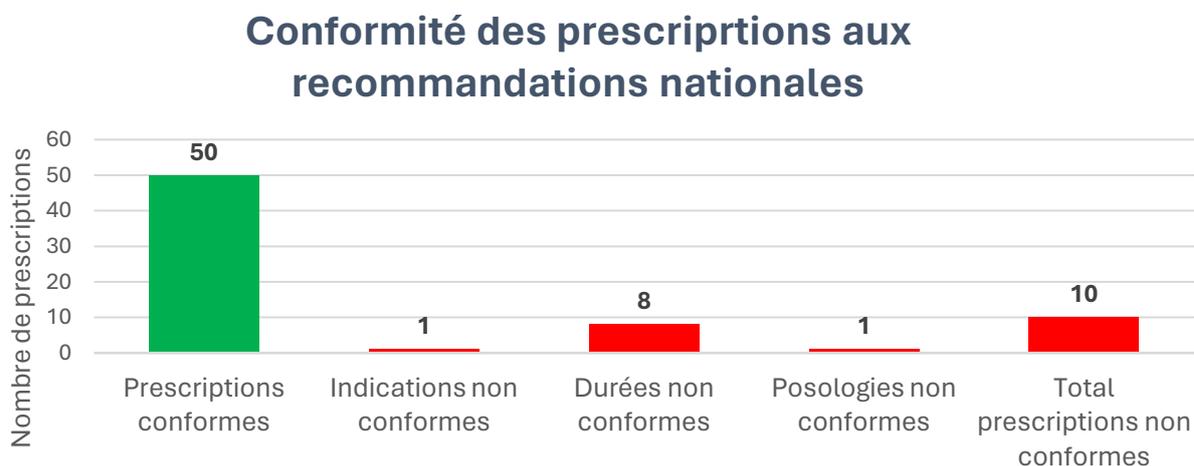
3.3.4. Connaissances concernant la cystite et l'antibiorésistance

À la question « *Quelles sont selon vous les mesures à mettre en place pour prévenir le risque d'infection urinaire ?* » les deux conseils que les patientes formulent sont : « *ne pas se retenir d'uriner* » et « *boire beaucoup d'eau* ». 56 patientes arrivent à formuler deux conseils et 4 patientes citent uniquement l'un des deux conseils.

À la question « *Connaissez-vous les risques associés à une utilisation inappropriée d'antibiotiques pour traiter les infections urinaires ? Si oui, quels sont-ils ?* », toutes les patientes répondent en expliquant que le traitement pourrait ne pas être efficace et 49 patientes abordent le sujet de développement résistances aux traitements ultérieurs.

4. Analyse des résultats

4.1. Analyse des pratiques de prescription



Sur les 60 prescriptions analysées, dix d'entre elles n'étaient pas conformes aux recommandations nationales. Pour la première prescription la molécule prescrite, la ciprofloxacine, a été prescrite pour une cystite à risque de complication alors qu'elle ne fait plus partie des molécules indiquées pour la cystite à risque de complication. De plus, outre ses effets indésirables graves (cardiaques et musculo-squelettiques par exemple) la prescription de fluoroquinolones, antibiotique à large spectre, dans le cadre d'une cystite à risque de complication est déconseillée à cause du risque de développement de résistances (8,31). Une intervention pharmaceutique a été faite pour cette prescription, après analyse des résultats de l'ECBU, le médecin a décidé de remplacer la ciprofloxacine par l'amoxicilline.

Pour la seconde prescription, la durée de traitement n'était pas conforme aux recommandations. L'erreur concerne l'amoxicilline prescrite pour une durée 5 jours au lieu des 7 jours recommandés (8,31).

Toujours concernant les durées non conformes, le pivmécillinam a été prescrit chez 7 patientes pour une durée de 5 jours au lieu des 3 jours recommandés actuellement (31).

Enfin, la dernière erreur relevée concerne une prescription de fosfomycine en antibioprophylaxie dans le cadre d'une cystite post-coïtale récidivante, la posologie était d'un sachet tous les trois jours 2h avant ou après un rapport sexuel, tandis qu'il est recommandé de ne pas dépasser un sachet par semaine dans le cadre d'une cystite récidivante post-coïtale. On peut ici se demander s'il n'y a pas eu une confusion avec les recommandations de prise en charge d'une cystite à risque de complication où

3 doses de fosfomycine espacées de 48h peuvent être prescrites (hors AMM) (8). Avec la posologie prescrite initialement par le médecin, la prise importante et chronique de fosfomycine augmente significativement le risque de développer des résistances. Nous avons donc appelé le médecin qui a modifié la posologie à 1 sachet par semaine.

Les erreurs de prescriptions relevées sont une source de développement d'antibiorésistance. Il est donc primordial pour le pharmacien de bien analyser l'ordonnance avant la délivrance et de poser toutes les questions nécessaires à la patiente afin de proposer un changement au médecin.

Concernant les examens complémentaires réalisés, on relève que dans 10 % des cas (soit 6 personnes) aucun examen n'a été réalisé. C'est un chiffre assez significatif qui indique que 6 personnes n'ont eu aucune confirmation d'une infection urinaire avant la prise d'antibiotique.

Ce manque d'investigation peut également être à l'origine de développement de résistance. Généralement, les patientes qui n'ont pas effectué d'examens ont déjà eu une ou plusieurs cystites simples. Deux patientes qui n'ont pas pu obtenir de rendez-vous avec leur médecin rapidement ont obtenu une ordonnance faite par leur médecin sans consultation. Trois autres patientes ont une ordonnance anticipée et une patiente a effectué une téléconsultation. Certaines de ces patientes répondent qu'elles connaissent bien les symptômes et voudraient qu'ils soient soulagés rapidement. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment les souches responsables de cystites à répétitions ou récidivantes développent plus facilement des résistances à cause de traitements récurrents. La BU a une très bonne valeur prédictive négative (>95%) qui permet de s'assurer qu'il s'agit bien d'une infection urinaire ou de rechercher une autre cause si la BU est négative (29). Elle permet aussi parfois de réaliser un ECBU si elle est négative mais que les signes cliniques sont très évocateurs et d'adapter ainsi le traitement au pathogène impliqué. Selon les recommandations de l'HAS et de la SPILF, la BU est toujours préconisée lors de cystites aiguës simples.

Pour les cystites à risque de complication, il est recommandé d'effectuer une BU et si le résultat est positif de faire un ECBU (31). Sur les 3 patientes ayant eu une cystite à risque de complication, seules deux patientes ont fait la BU et l'ECBU, la troisième patiente n'a pas fait d'ECBU après sa BU positive. Chez la patiente ayant des facteurs de risque de complication, il est d'autant plus important de bien suivre les recommandations afin de s'assurer de l'efficacité du traitement pour éviter la survenue de complications. La patiente ayant fait que la BU aurait dû confirmer la positivité du test avec un ECBU. Cette patiente a d'ailleurs dû revoir son médecin à cause de l'inefficacité de son traitement. Elle a donc dû faire un ECBU pour que le médecin remplace l'amoxicilline initialement prescrite par la nitrofurantoïne.

4.2. Analyse des résistances aux traitements

Sur les 60 patientes traitées par antibiotiques, deux d'entre elles ont dû revoir le médecin car le traitement était inefficace. Cette seconde consultation a mené pour la première patiente, à la prescription d'un ECBU qui aurait dû être fait initialement comme la personne souffrait d'une cystite à risque de complication. L'ECBU et l'antibiogramme ont permis de déterminer l'antibiotique efficace contre la souche incriminée. Le médecin a donc remplacé l'amoxicilline initialement prescrite par la nitrofurantoïne. La seconde patiente a eu une cystite aiguë simple mais résistante au traitement par fosfomycine elle a donc dû revoir le médecin et s'est vu prescrire de l'amoxicilline après son ECBU.

Les examens complémentaires permettent le diagnostic, comme nous l'avons vu plus tôt, le risque de développement d'antibiorésistance peut également être causé par un faible niveau de d'investigations (45). Il est donc crucial de suivre les recommandations en termes de diagnostic notamment lorsqu'il s'agit de cystites à risque de complication ou récidivantes.

4.3. Analyse de l'utilisation des antibiotiques par les patientes

7 patientes déclarent ne pas avoir totalement respecté la prescription. 5 d'entre elles déclarent ne pas avoir pris correctement le traitement à cause d'oublis. Les médicaments concernés sont l'amoxicilline et le pivmecillinam. Pour contrer ce problème, on peut proposer à la patiente de prendre son traitement tous les jours à la même heure et/ou de régler une alarme ou un rappel pour prendre son traitement.

Deux d'entre elles déclarent avoir dû arrêter le traitement à cause d'effets indésirables trop importants. L'antibiotique incriminé serait l'amoxicilline. Il existe des médicaments à base de probiotiques en pharmacie qui peuvent soulager les symptômes digestifs rencontrés lors de la prise d'antibiotiques. Ces probiotiques permettent une régénération de la flore digestive.

On observe donc que sur les 60 personnes interrogées, 7 n'ont pas respecté la prescription soit environ 12 % de l'échantillon. Ce non-respect des prescriptions est aussi une grande source de développement d'antibiorésistance. En effet si le traitement n'est pas pris correctement soit en arrêtant totalement le traitement en cours soit en ne prenant que partiellement les antibiotiques, des bactéries résistantes vont se développer par pression sélective et devenir majoritaires avec le temps.

De plus, une patiente a déclaré avoir déjà utilisé un antibiotique de son armoire à pharmacie sans consultation médicale lorsqu'elle suspectait une cystite. Ce comportement est à risque de développement de résistances car la patiente ne sait pas si la souche est sensible à cet antibiotique et on peut également se demander si le traitement pris respectait la posologie recommandée. Pour éviter l'automédication, il est conseillé à la patiente de retourner les médicaments en pharmacie à la fin du traitement. Des conditionnements adaptés aux indications peuvent également palier à l'automédication. On remarque par exemple que le conditionnement du pivmecillinam a évolué, la boîte de 12 comprimés n'est plus disponible sur le marché, on retrouve uniquement des boîtes de 20 ou 28 comprimés permettant le traitement de la cystite chez la femme (2 comprimés 2 fois par jour pendant 5 ou 7 jours selon l'indication) (52).

Quatre patientes ont une ordonnance anticipée faite par leur médecin. L'une d'entre elles a eu 2 épisodes de cystites aiguës simples précédentes à quelques mois d'intervalle et s'est vu prescrire cette ordonnance car elle part en voyage en Afrique pendant plusieurs mois. Les trois autres patientes ont eu plusieurs épisodes de cystites et n'ont pas toujours la possibilité de voir rapidement leur médecin traitant. Enfin, 1 patiente a une antibioprofylaxie avec la fosfomycine pour des cystites post-coïtales.

Les ordonnances anticipées et d'antibioprofylaxie sont des moyens utilisés pour réduire l'automédication, cependant ils sont aussi responsables du développement d'antibiorésistance étant donné que pour l'antibioprofylaxie la consommation d'antibiotique est chronique et va donc exercer une pression de sélection. L'administration prolongée d'antibiotiques dans le cadre de l'antibioprofylaxie ou la disponibilité d'ordonnances anticipées peuvent entraîner une exposition prolongée des bactéries à ces médicaments, favorisant ainsi le développement de mécanismes de résistance. Les ordonnances anticipées et d'antibioprofylaxie peuvent aussi être responsable d'une utilisation inappropriée d'antibiotiques, notamment en l'absence de confirmation diagnostique. En effet, il arrive qu'aucun examen ne soit réalisé (ni BU ni ECBU), donc on ne sait pas si le traitement sera vraiment nécessaire ou s'il sera efficace. Cela contribue donc à l'émergence de l'antibiorésistance. Enfin l'utilisation répétée ou continue d'antibiotiques peut perturber l'équilibre de la flore bactérienne, favorisant la prolifération de souches résistantes et la dissémination de gènes de résistance.

4.4. Analyse des connaissances sur les infections urinaires et l'antibiorésistance

Toutes les patientes interrogées connaissent au moins une mesure préventive concernant les cystites. 56 patientes citent les deux conseils suivants : boire beaucoup d'eau (la notion de beaucoup est relative) et ne pas se retenir d'uriner. En interrogeant les patientes, on relève une problématique. Certaines patientes sont capables de citer ces conseils mais ne peuvent pas toujours les appliquer dans la vie quotidienne notamment pour ce qui est de ne pas se retenir d'uriner. Les patientes soulèvent le fait que les conditions d'hygiène ne sont pas toujours propices pour appliquer ce conseil. Concernant le fait de boire beaucoup d'eau, plusieurs patientes disent qu'elles n'y pensent pas toujours en journée. À la question « *Connaissez-vous les risques associés à une utilisation inappropriée d'antibiotiques pour traiter les infections urinaires ? Si oui, quels sont-ils ?* » 49 patientes abordent la question de l'antibiorésistance. Ce qui signifie que 11 patientes n'étaient pas totalement informées des risques liés au mésusage des antibiotiques. Il est donc important de prendre le temps au comptoir pour sensibiliser à ce phénomène de plus en plus fréquent en délivrant des conseils de bon usage des antibiotiques. Il est également important de rappeler aux patientes toutes les mesures hygiéno-diététiques, dont nous parlerons dans la partie suivante, qui doivent être mises en place pour prévenir le risque de cystite. La diminution du risque d'antibiorésistance passe en effet par une diminution de l'usage des antibiotiques en diminuant le risque d'infection, et par un usage approprié de ces médicaments.

5. Conclusion

Comme nous venons de le voir, le bon usage des antibiotiques doit se faire à plusieurs niveaux. Tout d'abord, les médecins doivent s'assurer de la conformité de leurs prescriptions aux recommandations nationales, cela passe tout d'abord par la prescription du bon examen complémentaire afin d'éviter l'usage d'un antibiotique inefficace contre la souche concernée. Les médecins doivent également prêter attention à l'antibiotique prescrit et s'assurer que celui-ci soit conforme en termes d'indication, de durée et de posologie. De ce fait, l'amélioration de la prise en charge des infections urinaires et la diminution du risque de résistance aux antibiotiques passe aussi par une formation continue des professionnels de santé permettant la mise à jour des connaissances. Cette formation continue est également importante pour le pharmacien d'officine qui est le dernier maillon de la chaîne, ce dernier se doit de bien contrôler la prescription et d'interroger la patiente afin de s'assurer de la conformité de la prescription. Le ralentissement du phénomène d'antibiorésistance passe aussi par le bon usage des antibiotiques par les patientes et le respect des prescriptions. Il est donc essentiel de maintenir ce rôle de promotion du bon usage des antibiotiques en pharmacie permettant de sensibiliser les patientes au risque d'antibiorésistance. Le rappel systématique des règles hygiéno-diététiques à la délivrance est essentiel et permet de réduire l'apparition d'infections. Dans la partie suivante, nous allons déterminer les moyens qui peuvent être mis en place à différentes échelles pour réduire la propagation des résistances aux antibiotiques, nous verrons que chaque individu peut participer à cet effort, indispensable pour tous.

V. Amélioration de la prise en charge de la cystite chez la femme en officine et maîtrise de l'antibiorésistance

Comme nous venons de le voir, l'utilisation trop importante et/ou inappropriée des antibiotiques est le principal facteur de risque de développement d'antibiorésistance. Le ralentissement de ce phénomène passe par un usage adéquat et raisonné des antibiotiques mais aussi par une prévention pour éviter tant que possible les infections. Nous allons donc tout d'abord nous intéresser à la prise en charge de la cystite en officine et aux moyens de prévention pour diminuer le risque d'infection.

1. Prise en charge de la cystite chez la femme en officine : approche d'épargne des antibiotiques

1.1. Prévenir le risque d'infection

La mise en place d'actions de prévention et de promotion de la santé fait partie intégrante du métier de pharmacien d'officine. Ce dernier joue un rôle majeur dans la prévention des pathologies infectieuses. Pour cela, il doit tout d'abord aider le patient à comprendre sa maladie ainsi que ses traitements puis promouvoir le bon usage de ces derniers. La prévention des pathologies infectieuses est le premier outil pour lutter contre l'antibiorésistance, le pharmacien a donc un rôle important à jouer en sensibilisant les patients sur cette thématique et en rappelant systématiquement les règles hygiéno-diététiques souvent suffisantes pour prévenir le risque d'infection urinaire.

1.1.1. Éducation thérapeutique des patients

Pour une adhésion aux traitements et aux mesures de prévention, la patiente doit tout d'abord comprendre sa maladie. Il est donc essentiel que le pharmacien prenne le temps d'expliquer aux patientes les mécanismes généraux de l'infection de la vessie. Ces explications vont permettre à la patiente de mieux comprendre l'objectif des mesures hygiéno-diététiques.

Pour expliquer la cystite chez les femmes, des affiches ou flyers peuvent être utilisés par les pharmaciens permettant aux patientes de mieux comprendre la pathogenèse et les facteurs favorisants. Le pharmacien doit utiliser un vocabulaire simple et compréhensible par le grand public et éviter de détailler des mécanismes complexes. L'explication peut se faire de manière structurée en plusieurs points comme ceci :

L'infection de la vessie est aussi appelée cystite, c'est une inflammation de la vessie généralement causée par une infection bactérienne.

- Origine de l'infection : La plupart des infections de la vessie sont causées par une bactérie (*Escherichia coli*), qui est naturellement présente dans notre intestin.
- Propagation de l'infection : L'infection commence généralement lorsque les bactéries de l'intestin, comme *E. Coli*, se déplacent de l'anus à l'urètre (le dernier segment qui permet l'évacuation de l'urine hors du corps). De là, elles peuvent remonter vers la vessie, provoquant une inflammation et une infection.

- Symptômes de l'infection : Les symptômes de l'infection de la vessie peuvent inclure une envie fréquente et urgente d'uriner, une sensation de brûlure lors de la miction, une urine trouble et malodorante.
- Traitement de l'infection : Le traitement de l'infection de la vessie implique généralement des antibiotiques pour tuer les bactéries responsables de l'infection. Il est important de suivre le traitement prescrit par votre médecin et de ne pas interrompre le traitement sans son accord.
- Enfin il faut informer la patiente que désormais le dépistage de la cystite aigue simple pourra se faire à l'officine en précisant qu'en cas de BU positive la patiente doit tout de même consulter son médecin pour obtenir une prescription d'antibiotique (53)

1.1.2. Rappel des mesures hygiéno-diététiques

L'appareil urinaire possède des moyens de défense permettant l'élimination naturelle de potentiels uropathogènes qui auraient pu accéder à la vessie. Tout d'abord, le flux urinaire lors de la miction permet l'expulsion des bactéries ascendantes. De plus, l'environnement de la vessie et notamment l'acidité retrouvée ($\text{pH} < 5,5$) ne permet pas la croissance bactérienne, et on retrouve des cellules immunitaires ainsi que des substances antibactériennes qui ne sont pas propices au développement des bactéries. Comme nous l'avons vu plus tôt, des facteurs peuvent favoriser la colonisation et l'infection bactérienne. Les mesures hygiéno-diététiques occupent une place importante dans la prévention de l'infection et permettent très souvent de réduire significativement le risque d'infection. Il est donc important d'insister sur ces mesures au comptoir car il s'agit de facteurs sur lesquels nous pouvons agir et qui peuvent à la fois réduire le risque d'infection mais aussi éviter par conséquent l'usage d'antibiotiques. Il faut donc systématiquement rappeler ces mesures aux patientes et bien leur expliquer que de simples efforts quotidiens ont un impact sur leur qualité de vie mais aussi sur l'antibiorésistance à plus grande échelle.

Ces mesures sont les suivantes :

- Hydratation : Boire suffisamment d'eau (1,5 à 2 litres par jour) pour favoriser la diurèse et diminuer le risque d'infection. Selon une étude française de 2015, la consommation adéquate d'eau réduirait considérablement les coûts des infections urinaires.
- Mictions régulières : Ne pas se retenir d'uriner et d'aller aux toilettes dès que le besoin se fait ressentir. S'assurer de vider complètement la vessie à chaque miction. Lorsque les mictions sont insuffisantes ($< 5/\text{jour}$), la patiente peut se voir proposée un calendrier mictionnel pour régulariser les mictions.
- Hygiène intime : Éviter les douches vaginales et les produits d'hygiène intime parfumés ou les bains moussants. Après avoir uriné ou après l'émission de selles, s'essuyer toujours d'avant en arrière (du vagin vers l'anus) pour éviter la propagation des bactéries. Un lavage intime quotidien de la vulve permet également de limiter la prolifération bactérienne. Pour les cystites post-coïtales, une toilette avant et après les rapports est recommandée pour les deux partenaires.
- Hygiène des mains : Se laver les mains à l'eau et au savon après chaque passage aux toilettes.
- Après les rapports sexuels : Uriner rapidement après les rapports sexuels pour éliminer les bactéries potentiellement introduites dans l'urètre.

- Contraception : Eviter l'usage de spermicides qui peuvent déséquilibrer la flore vaginale.
- Lutte contre la constipation : Adopter un régime alimentaire équilibré riche en légumes verts, fruits et fibres pour prévenir la constipation, qui peut favoriser les infections urinaires.
- Vêtements : Préférer des sous-vêtements en coton à changer quotidiennement et éviter les vêtements trop serrés ou ajustés qui favorisent la transpiration et la prolifération microbienne (54,55).

1.2. Traitements prophylactiques non antibiotiques

1.2.1. Canneberge (ou cranberry en anglais)

La canneberge est incluse dans les recommandations de la HAS pour la prise en charge prophylactique non antibiotique des cystites récidivantes (31). Cependant, les études concernant l'efficacité de la canneberge restent encore insuffisantes. La canneberge et le D-mannose sont les principaux traitements prophylactiques non antibiotiques conseillés en pharmacie (Tableaux 3 et 4). Ils peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux ou à d'autres substances notamment des plantes telles que la Bruyère qui possède des propriétés diurétiques et antiseptiques ou la Busserole utilisée pour son action antibactérienne.

TABLEAU 3 CARACTERISTIQUES DE LA CANNEBERGE

CARACTERISTIQUE	DESCRIPTION
Nom scientifique	<i>Vaccinium macrocarpon</i>
Description	Petite baie, variété américaine de l'airelle
Constituants actifs	Proanthocyanidines (Pacs)
Effet sur <i>E. coli</i>	Inhibent l'adhésion d' <i>E. coli</i> sur les cellules uroépithéliales
Efficacité	Controversée, mais positive dans la prévention des récurrences de cystites dans 20 à 50 % des cas
Consommation d'antibiotiques	Diminution observée avec l'utilisation de canneberge
Dose efficace	36 mg de Pacs par jour
Durée d'action	Dose-dépendante ; 36 mg de Pacs 2 fois/jour recommandé pour un effet prolongé
Effets indésirables	Nausées, reflux gastro-œsophagiens, effets laxatifs légers, risque accru de calculs, augmentation de la sécrétion d'acide urique
Interactions médicamenteuses	Augmentation des métabolites actifs pour les médicaments métabolisés par les reins, modification du pH gastrique avec le jus, interaction potentielle avec la Coumadine® (surveiller l'INR)
Forme recommandée	Gélules ou poudre (capsules) préférées au jus pour une meilleure efficacité

1.2.2. D-mannose

TABLEAU 4 CARACTERISTIQUES DU D-MANNOSE

CARACTERISTIQUE	DESCRIPTION
Nature	Sucre simple non synthétisé par l'organisme
Rôle métabolique	Intervient dans la glycolyse des protéines
Mécanisme d'action	Inhibe l'adhérence bactérienne aux cellules uroépithéliales grâce à ses récepteurs similaires aux récepteurs glycoprotéiniques de l'uroépithélium. Sature les récepteurs des fimbriae de type 1 avant leur fixation sur la muqueuse vésicale, facilitant l'élimination des germes par le flux urinaire (Figure 8)(55)
Efficacité	Dose-dépendante et liée à la configuration de la molécule
Effet sur le biofilm	Réduit la formation du biofilm intravésical, donc diminution du risque d'antibiorésistance
Étude clinique	Étude de Kranjcec (2014) sur 308 femmes a montré que le D-mannose (2 g de poudre/j) réduisait le risque de récurrence d'une infection urinaire de 45 %, avec moins d'effets indésirables que la nitrofurantoïne
Dose prophylactique	2 à 3 g de D-mannose par jour, selon certaines publications
Effets indésirables	Episodes diarrhéiques

(55)

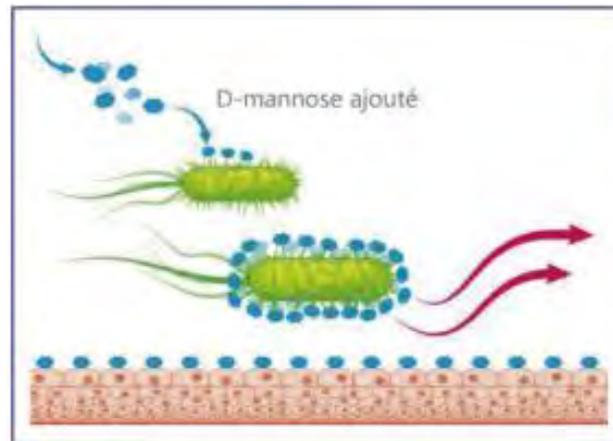
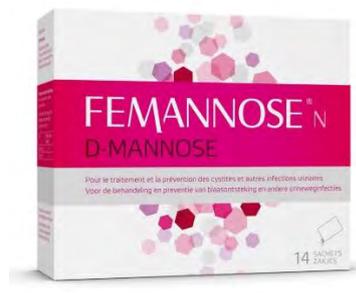


FIGURE 8 ACTION DU D-MANNOSE



1.2.3. Probiotiques

Le vagin se situe à proximité de l'ouverture de l'urètre mais aussi à proximité de l'anus, ce qui peut facilement causer une colonisation. Les bactéries uropathogènes proviennent de l'intestin et colonisent le vagin ou l'urètre. Le microbiote vaginal pourrait jouer un rôle dans l'apparition et la prévention d'IU. Plusieurs études ont mis en évidence la présence majoritaire d'espèces du genre Lactobacillus dans le microbiote vaginale de femme en bonne santé n'ayant pas d'IU. Ces derniers produisent

généralement du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) attribuable à *Lactobacillus crispatus* et *Lactobacillus jensenii*. La présence de *Lactobacillus crispatus* majoritaire est donc souvent considérée comme le signe d'un « micro-environnement vaginal sain ». A l'inverse, les échantillons vaginaux présentant une faible quantité en *Lactobacillus* producteurs d'H₂O₂ ont été associés à un risque accru de développement de maladies urogénitales avec une augmentation de la colonisation par *E. coli* (56).

Les lactobacillus jouent donc un rôle dans le maintien de l'équilibre du microbiote vaginal, ce qui contribue à prévenir la prolifération de bactéries pathogènes responsables d'IU. Les traitements antibiotiques à répétition peuvent déséquilibrer le microbiote et favoriser la colonisation d'urotrophogènes responsables d'IU récurrentes, tels que *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Par conséquent, une diminution des lactobacillus peut altérer l'équilibre du microbiote, augmentant ainsi la vulnérabilité aux IU. La protection de l'environnement vaginale par les *Lactobacillus* se fait grâce à un abaissement du pH vaginal par production d'acide lactique, par la production d'antimicrobiens tels que les bactériocines, des tensioactifs et le peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène en association avec l'anion chlorure et à la myéloperoxydase, tous les deux présents naturellement dans le vagin ont un effet microbicide puissant notamment contre *E. coli*. Enfin, les *Lactobacillus* adhèrent également aux cellules uroépithéliales, ce qui empêche l'adhésion des uropathogènes par compétition. L'ensemble de ces mécanismes associés font des *Lactobacillus* un moyen non antibiotique de prévention des IU (56).

Il existe donc en pharmacie, des probiotiques avec notamment les souches de *Lactobacillus spp.* qui peuvent être conseillés aux patientes après la prise d'antibiotique ou en prévention pour reformer la flore commensale protectrice. Ces probiotiques peuvent être administrés par voie orale ou vaginale.



1.2.4. Hormonothérapie chez les femmes ménopausées

Chez les femmes péri-ménopausées et ménopausées, la carence en œstrogènes peut entraîner une atrophie vaginale et une diminution importante de *Lactobacillus* qui déséquilibre le microbiote vaginal. Des études ont montré que les femmes ménopausées n'ayant pas de traitement hormonal substitutif ont un risque plus important de colonisation vaginale par *E. coli* et une diminution des *Lactobacillus* par rapport aux femmes ayant reçu ce traitement substitutif par voie vaginale. En effet les femmes supplémentées en œstrogènes grâce à des crèmes ou un anneau vaginal libérant de l'œstradiol ont vu leur taux de *Lactobacillus* vaginaux augmenter et leurs taux d'IU récurrentes diminuer.

La diminution des taux d'œstrogènes augmente donc le risque d'IU. On recommande donc à ces femmes de consulter un gynécologue qui évaluera la nécessité de mettre en place une œstrogénothérapie par voie vaginale topique (56).

1.2.5. Immunomodulateurs et vaccins en perspective

D'autres traitements sont actuellement déjà sur le marché en Europe ou à l'étude pour prévenir les cystites récidivantes. On retrouve notamment le traitement *prophylactique* immunomodulateur OM-89 (Uro-Vaxom®) qui agit en prévention contre les infections à *E. coli*. Ce traitement est déjà commercialisé dans une trentaine de pays dans le monde dont certains en Europe et est inclus dans les

recommandations de l'association européenne d'urologie mais n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché en France. Uro-vaxom® est composé d'un mélange lyophilisé de protéines membranaires issues de 18 souches différentes d'*E. coli*. Cet immunomodulateur agit en stimulant les macrophages, les lymphocytes et en augmentant les taux d'anticorps IgA/IgG, il permet donc une activation des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Les études montrent une efficacité du traitement avec une diminution des épisodes d'IU après une administration quotidienne de 6 mg d'OM-89 pendant 90 jours puis un arrêt de 3 mois et une administration les 10 premiers jours pour les mois 7,8 et 9. Cependant, les études réalisées restent encore insuffisantes pour permettre une commercialisation en France (57).

D'autres recherches se focalisent sur l'élaboration d'un vaccin, parmi ces vaccins étudiés, on retrouve le vaccin MV-140 (Uromune®). Celui-ci est étudié depuis une dizaine d'années pour la prévention des cystites récidivantes. Uromune® est un vaccin sublingual composé de 4 espèces bactériennes inactivées *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* et *Proteus vulgaris*. Il agit en stimulant la production de lymphocytes Th1 et Th17 et d'interleukines-10 dans la vessie et active également l'immunité innée et renforce sa réactivité. Parmi les nombreuses études, deux ont permis de mettre en évidence une absence totale de récurrence chez 35 à 58 % des patientes selon l'étude, contre 0 % d'absence de récurrence lors de l'utilisation d'une antibioprophylaxie pendant 6 mois. Lors de ces études, le vaccin a été administré quotidiennement pendant 3 mois par voie sublinguale avec deux sprays de 100 µL chacun sous la langue. Un essai clinique multicentrique récent réalisé pour la première fois de façon randomisée, en double aveugle et contrôlé contre placebo pendant 3 ou 6 mois a permis de mettre en évidence une réduction significative du nombre médian de récurrence pendant 9 mois. Ainsi le nombre médian dans le groupe placebo était de 3 contre 0 dans les groupes traités par MV-140 pendant 3 ou 6 mois. L'essai a également mis en évidence des taux d'absence de récurrence plus importants dans les groupes traités pendant 3 ou 6 mois (56 et 58 % respectivement contre 25 % dans le groupe placebo). Enfin l'essai a permis de relever un délai médian avant l'apparition de première récurrence après le traitement de 3 mois de 275 jours contre 48 jours dans le groupe placebo.

Concernant l'innocuité du vaccin, les événements les plus fréquents rapportés par les patientes dans cette étude sont les candidoses buccales, les vaginites, les infections pulmonaires. D'autres études ont signalé des picotements des lèvres et une sécheresse buccale, une glossite, des prurits, des nausées, une exacerbation de l'asthme et des gastrites sans confirmation du lien d'imputabilité (58).

Comme nous l'avons vu précédemment l'utilisation importante et/ou inappropriée d'antibiotiques est responsable de l'augmentation des taux de résistance bactérienne. Pour préserver les antibiotiques, l'antibioprophylaxie ne devrait être utilisée qu'en dernier recours, une fois que toutes les stratégies prophylactiques non antibiotiques se sont avérées inefficaces ou insuffisantes.

1.3. Délivrance des antibiotiques pour une cystite

1.3.1. Evolution de la prise en charge en pharmacie : BU et délivrance conditionnelle

Le pharmacien d'officine peut désormais réaliser un dépistage de la cystite aigue simple grâce à une BU. En effet, trois arrêtés ont été publiés au Journal officiel du 30 novembre 2023. Ces textes encadrent « la réalisation d'un test urinaire par les pharmaciens d'officine dans le cadre du dépistage de la cystite ». Ils font suite à la convention nationale pharmaceutique approuvée par l'arrêté du 31 mars 2022. Les trois arrêtés permettent de fixer tout d'abord la BU comme test pouvant être réalisé par les pharmaciens, tout comme l'a été précédemment le test rapide d'orientation diagnostique (TROD) pour l'angine à streptocoque A, ce qui permettra une tarification à l'assurance maladie. Une liste de médicaments pour lesquels une ordonnance de dispensation conditionnelle peut être donnée par le

médecin a été fixée. Sur cette ordonnance le pharmacien doit retrouver l'un des deux antibiotiques de la liste suivi de la mention « si BU positive » pour effectuer le test à la BU et délivrer l'antibiotique prescrit si la BU est positive.

Les deux antibiotiques pouvant être délivrés après une BU positive réalisée par le pharmacien sont la fosfomycine trométamol et le pivmécillinam, ces derniers étant les seuls médicaments indiqués dans une cystite aigue simple (59,60).

Pour pouvoir effectuer ce dépistage, qui n'est en aucun cas un examen de biologie médicale, le pharmacien doit avoir effectué une formation obligatoire préalable et les conditions de prise en charge des patientes pour la réalisation du test doivent être réunies. La formation à ce sujet va pouvoir être validée grâce à la mise en place par les organismes du développement professionnel continu de formations courtes à ce sujet (53,60).

Comme nous l'avons vu plus tôt le temps de trempage doit être respecté et conditionne l'efficacité du test de même que les délais de péremption et les conditions de conservation. De nombreux laboratoires commercialisent des BU en officine, il est donc important de bien se renseigner sur les modalités d'utilisations avant le test notamment pour déterminer le temps de trempage à respecter et le délai avant la lecture du résultat. Il faut donc prendre en compte ce délai puis comme sur l'image, la lecture se fait en mettant en parallèle la BU effectuée et l'échelle de couleurs sur le flacon de bandelettes de test et en comparant les deux notamment pour détecter les nitrites et les leucocytes positifs dans la majorité des cystites (Figure 9)(61).



FIGURE 9 BANDELETTE URINAIRE

Deux cas de figure pourront donc être observés désormais dans toutes les officines, même si elles ne font pas partie d'un exercice coordonné, lorsqu'un pharmacien est formé (53).

- La patiente se présente en pharmacie sans avoir consulté de médecin avec des symptômes évocateurs tels qu'une pollakiurie ou des brûlures mictionnelles, le pharmacien formé réalise le test :
 - ✓ Si celui-ci est positif : le pharmacien rappelle les mesures hygiéno-diététiques et oriente la patiente vers son médecin ou sage-femme pour la prescription d'antibiotique.
 - ✓ Si le test est négatif : le diagnostic d'IU est exclu ce qui permet d'éviter la prescription inutile d'antibiotiques, la patiente doit tout de même consulter son médecin.

- La patiente se présente avec une ordonnance conditionnelle après consultation avec son médecin ou sa sage-femme, le pharmacien effectue le test :
 - ✓ Si le test est positif : le pharmacien délivre l'antibiotique prescrit sur l'ordonnance.
 - ✓ Si le test est négatif : l'antibiotique n'est pas délivré ce qui permet également d'éviter l'usage inutile d'un antibiotique.

Un logigramme est mis à disposition des pharmaciens pour déterminer les critères d'exclusion et les modalités de prise en charge des patientes adultes (Annexe 7)(62). La communication entre le médecin et le pharmacien est importante pour une prise en charge optimale, le pharmacien doit donc communiquer tous les résultats au médecin traitant de la patiente pour sa consultation.

Enfin, concernant la rémunération, le dépistage de l'IU est pris en charge à 70 % par l'assurance maladie et le pharmacien est rémunéré 6 € TTC (6,30 € TTC dans les départements et régions d'outre-mer) pour cette nouvelle mission.

En tant que professionnel de santé de proximité, et par son accessibilité, le pharmacien d'officine contribue à l'amélioration de la prise en charge et de la prévention des cystites chez les femmes en délivrant des conseils adaptés pour améliorer la qualité de vie des patientes. Cette nouvelle mission permet aux pharmaciens d'améliorer cette prise en charge en facilitant le parcours de la patiente tout en favorisant la pertinence des prescriptions en évitant la prescription d'antibiotiques inutiles. Il s'agit donc d'une mesure permettant aussi de mieux gérer l'utilisation des antibiotiques et par conséquent de réduire les risques d'antibiorésistance (53).

1.3.2. Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques

Lorsqu'un antibiotique est prescrit par le médecin, le pharmacien doit tout d'abord s'assurer que le traitement est conforme aux recommandations en termes d'indication, de posologie et de durée. Une fois que la conformité est assurée, le pharmacien s'assure que le traitement n'est pas contre-indiqué ou n'entraînera aucune interaction médicamenteuse avec un traitement que la patiente prendrait en posant toutes les questions nécessaires et délivre le médicament associé aux conseils suivants en prévenant la patiente des éventuels effets indésirables qu'elle peut ressentir.

- **Fosfomycine trométamol (Monuril®)**

Forme pharmaceutique : granulés pour solution buvable

Indication : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante

Contre-indication : Hypersensibilité à la fosfomycine

Interaction médicamenteuse : Métoprolol

Effets indésirables : Nausées, diarrhées

Précaution d'emploi : Prévenir la déshydratation, surveiller la fonction rénale si utilisation fréquente

Conseils : Prendre à jeun ou 2 à 3h après un repas, si possible le soir. Agit pendant 36 à 48h donc l'efficacité peut être retardée (2 à 3 jours) (63).



- **Pivmecillinam (Selexid®)**

Forme pharmaceutique : Comprimés pelliculés

Indication : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou bactériurie asymptomatique gravidique

Contre-indications : Hypersensibilité au pivmécillinam ou à des beta-lactamines, anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine, maladie pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne.

Interaction médicamenteuse : Méthotrexate, acide valproïque, probénécide, AVK

Effets indésirables : Nausées, diarrhées, mycose vulvovaginale

Précaution d'emploi : Risque d'ulcération œsophagienne, surveiller la fonction rénale, pour les traitements long ou répété (risque de déficit en carnitine)

Conseils : Prendre les comprimés en position assise ou debout avec un grand verre d'eau, ne pas se coucher pendant les 30 min qui suivent la prise du comprimé (51).



- **Nitrofurantoïne (Furadantine®)**

Forme pharmaceutique : Gélules

Indication : Traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale.

Contre-indication : Hypersensibilité à la Nitrofurantoïne, insuffisance rénale (DFG<45 mL/min), en fin de grossesse (anémie hémolytique du nouveau-né), déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD)

Interaction médicamenteuse : Antiacides

Effets indésirables : Nausées, vomissements, diarrhées. Atteintes pulmonaires et hépatiques rares mais graves (fibrose pulmonaire, hépatites) donc pas d'utilisation au long cours prophylactique

Précaution d'emploi : Surveiller la fonction hépatique, éviter l'exposition au soleil, maintenir un apport hydrique élevé

Conseils : Prévenir d'une possible coloration brune des urines, prendre au cours d'un repas pour limiter les effets digestifs, s'hydrater, prendre le traitement à distance de 2 heures des antiacides (65).



- **Amoxicilline (Clamoxyl®)**

Formes pharmaceutiques : comprimés dispersibles ou gélules

Indications : Cystite aiguë à risque de complications, bactériurie asymptomatique gravidique

Contre-indications : Hypersensibilité aux pénicillines, insuffisance rénale sévère

Interactions médicamenteuses : Allopurinol, anticoagulants, Méthotrexate, Probénécide

Effets indésirables : Diarrhées, nausées, éruptions cutanées

Précaution d'emploi : Surveiller la fonction rénale, adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale

Conseils : Prendre au cours ou à la fin d'un repas (66).



- **Cotrimoxazole (Bactrim®) et Triméthoprime (Delprim®)**

Formes pharmaceutiques : comprimés

Indication : Cystites récidivantes à germes sensibles

Contre-indications : Hypersensibilité au triméthoprime ou aux sulfamides, déficit en G6PD, insuffisance rénale sévère (DFG<15 mL/min), Méthotrexate, non recommandé au premier trimestre de grossesse et pendant l'allaitement

Interactions médicamenteuses : Hyperkaliémiants, sulfamides hypoglycémiant, Phénytoïne, AVK

Effets indésirables : Nausées, vomissements, réactions cutanées (érythème, prurit, rash), troubles hématologiques (anémie, leucopénie)

Précaution d'emploi : Surveiller la fonction rénale et hépatique

Conseils : Eviter l'exposition au soleil et protection solaire systématique, bien s'hydrater, à prendre au cours d'un repas (67).



Les conseils délivrés par le pharmacien sont essentiels pour un usage approprié des antibiotiques, ce dernier doit insister sur l'importance de respecter la posologie et la durée du traitement. Comme nous l'avons relevé dans l'étude, certaines patientes arrêtent précocement le traitement à cause d'effets indésirables ou ne respectent pas la posologie généralement par oubli, ce qui ne permet pas toujours la guérison, et ce comportement est surtout responsable du développement de résistances bactériennes. Il est donc important d'informer la patiente de l'effet néfaste de ce mésusage.

Cette étude nous a également permis de mettre en évidence l'importance d'informer la patiente pour les effets indésirables les plus fréquents afin que celle-ci n'arrête pas spontanément son traitement par manque d'information. L'éducation thérapeutique des patientes permet une meilleure adhésion au traitement et donc une meilleure observance de celui. Les effets indésirables les fréquents pour les antibiotiques sont les effets digestifs, pour prévenir ces effets le pharmacien peut proposer la prise de probiotiques permettant de reformer la flore commensale après le traitement antibiotique (cf partie suivante 2.5. Maitrise de l'antibiorésistance à l'échelle individuelle).

2. Comment maîtriser le phénomène d'antibiorésistance ?

La maîtrise des taux d'antibiorésistance est une préoccupation majeure avec des enjeux internationaux. Il est donc important d'identifier les outils mis en place à différentes échelles pour la préservation des antibiotiques.

2.1. Echelle mondiale

La propagation importante des mécanismes de résistance aux antibiotiques qui ne connaît pas de frontières géographiques oblige les pays à mettre en place une stratégie internationale. Au niveau mondial c'est l'OMS qui coordonne les actions. Comme nous l'avons vu plus tôt, les différents secteurs sont dépendants les uns des autres en matière de résistance. Ainsi en 2015, l'organisation met en avant une approche « One Health » (Une seule santé) permettant, tout en conservant les mesures mises en place dans les secteurs de la santé humaine et animale et dans les secteurs de la production alimentaire et de l'environnement, de coordonner les actions entre ces secteurs pour endiguer le phénomène de résistance aux antibiotiques et aux antimicrobiens en général. Pour cela, un secrétariat conjoint quadripartite s'est formé. En effet, l'OMS collabore avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA). Ensembles, elles forment les organisations quadripartites qui ont permis l'élaboration de groupes de travaux tels que le groupe des leaders mondiaux sur la résistance aux antimicrobiens (RAM).

Une réunion a eu lieu en 2022 et une seconde aura lieu en 2024 avec les groupes de dirigeants mondiaux et les organisations quadripartites afin de mettre en place des objectifs et des engagements concernant les résistances. De plus des conférences ministérielles mondiales ont permis d'instaurer un Plan d'action mondial adopté par les pays, des fonds fiduciaires multipartenaires pour la RAM et de nouveaux objectifs multisectoriels concernant les RAM. Des plans d'action nationaux contre la RAM ont également été établis par 178 en novembre 2023. Ces plans permettent de mettre en place des stratégies multisectorielles dont l'efficacité est ensuite évaluée par une enquête multisectorielle annuelle d'auto-évaluation de la résistance aux antimicrobiens (TrACSS) mise en place depuis 2016 (68).

Pour lutter contre l'antibiorésistance au niveau mondial, une approche centrée sur la personne doit être étudiée afin de répondre à un accès équitable et universel aux soins de santé. Cette approche a pour objectif de répondre concrètement aux problématiques rencontrées par les personnes lorsqu'elles sont atteintes d'une infection en guidant les décideurs politiques pour la mise en place de moyens pour lutter contre les obstacles rencontrés dans le parcours de soin lors d'une infection. Cela passe tout d'abord par un examen de quatre piliers :

- la prévention des infections
- l'accessibilité aux services de santé
- l'accessibilité à un diagnostic précis
- l'accessibilité à un traitement adapté et sûr

La sensibilisation et l'éducation de la population ainsi que la surveillance et la recherche sont des étapes fondamentales pour mettre en place les interventions pour répondre aux problématiques rencontrées tout en s'appuyant sur les objectifs du plan d'action mondial (69).

Pour traiter le problème d'antibiorésistance, il faut tout d'abord avoir une bonne connaissance de la consommation des antibiotiques et des taux de résistances régionaux. Pour obtenir des données de qualité, l'OMS a mis en place en 2015 le Système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens (GLASS) qui permet d'obtenir des données mondiales dans les différents secteurs. La mise en place d'un tel outil permet de standardiser les méthodes de collecte, d'analyse, d'interprétation et de partage entre les différents pays. L'OMS va fournir un appui technique aux pays à revenu faible et intermédiaire pour mettre en place cet outil ainsi que l'élaboration d' « enquêtes de prévalence de la résistance aux antimicrobiens représentatives à l'échelle nationale » (68).

Chaque année, du 18 au 24 novembre, une campagne est dédiée à la sensibilisation à la résistance aux antimicrobiens à l'échelle mondiale. Comme en 2022, le thème de l'année 2023 reste « **Prévenir ensemble la résistance aux antimicrobiens** ». Cette campagne vise le grand public mais aussi les décideurs politiques et tous les secteurs concernés par l'utilisation des antimicrobiens, et a pour objectif de promouvoir le bon usage des antimicrobiens. Elle permet d'insister sur l'importance de l'implication de tous les secteurs pour un usage raisonné des antimicrobiens, la prévention des pathologies infectieuses et les bonnes pratiques pour l'élimination des déchets, ainsi que l'importance de la collaboration entre les différents secteurs.

Pour cette campagne de nombreuses affiches et vidéos en plusieurs langues sont mises à disposition de tous pour être partagées sur les réseaux sociaux mais aussi dans les lieux publics tels que les pharmacies par exemple. Voici quelques exemples d'affiches pour la campagne de 2023 (70).

LES ANTIBIOTIQUES PERDENT LEUR POUVOIR.

L'UTILISATION EXCESSIVE ET ABUSIVE DES ANTIBIOTIQUES POSENT DES PROBLÈMES. CELA PEUT ENTRAÎNER UNE RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS (RAM), CE QUI SIGNIFIE QUE DES TRAITEMENTS VITAUX CESSENT DE FONCTIONNER POUR LES HUMAINS ET LES ANIMAUX.

ENSEMBLE, PRÉVENONS LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

Organisation mondiale de la Santé 75^{ans} LA SANTÉ POUR TOUS

TOUT LE MONDE A UN RÔLE À JOUER.

- MÉDECINS
- VÉTÉRINAIRES
- AGRICULTEURS
- VOUS

ENSEMBLE, NOUS POUVONS SAUVER DES VIES ET PRÉVENIR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS.

ENSEMBLE, PRÉVENONS LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

Organisation mondiale de la Santé 75^{ans} LA SANTÉ POUR TOUS

VOUS POUVEZ PRÉVENIR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS.

- NE PRENEZ DES ANTIBIOTIQUES OU D'AUTRES ANTIMICROBIENS QUE LORSQU'ILS VOUS SONT PRESCRITS PAR UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ QUALIFIÉ
- SUIVEZ TOUJOURS LES CONSEILS DE VOTRE AGENT DE SANTÉ LORSQUE VOUS PRENEZ DES ANTIBIOTIQUES
- NE DONNEZ JAMAIS VOS ANTIBIOTIQUES A QUELQU'UN D'AUTRE ET N'UTILISEZ JAMAIS DES RESTES D'ANTIBIOTIQUES
- UTILISEZ LES MÉDICAMENTS DE MANIÈRE RESPONSABLE

ENSEMBLE, PRÉVENONS LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

Organisation mondiale de la Santé 75th LA SANTÉ POUR TOUS

CAMPAGNE MONDIALE 2023

Organisation mondiale de la Santé

Retrouvez la [Campagne OMS](#) – « Ensemble, prévenons la résistance aux antimicrobiens » – #AntibioticResistance #WAAW2023

Accédez [aux supports de communication en français](#)
(sélectionner FRENCH dans chaque dossier)

(71)

La prévention du risque d'antibiorésistance passe aussi par l'éducation des professionnels de santé en élaborant des lignes directrices concernant la prescription des antimicrobiens. La classification AWaRe que nous avons vu précédemment permet un usage approprié des antibiotiques. Un livre de l'OMS sur les antibiotiques AWaRe a été élaboré pour fournir des recommandations concernant le choix de l'antibiotique, la dose, la voie d'administration et la durée du traitement pour une trentaine d'infections les plus courantes. La formation des professionnels de santé reste le moyen le plus efficace pour gérer l'usage des antibiotiques ainsi que la RAM (72).

Enfin, il est important de réfléchir et d'encourager le développement de nouveaux antibiotiques et vaccins. Pour cela, l'OMS travaille avec le Partenariat mondial pour la recherche et le développement en matière d'antibiotiques (GARDP) et le Fonds d'action contre la résistance aux antimicrobiens et l'Accélérateur biopharmaceutique de lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques (CARB-X) (68).

2.2. Echelle européenne

À l'échelle européenne, des actions sont également initiées par les pays membres de l'Union Européenne. En septembre 2017, la France a notamment coordonné pendant plus de 3 ans l'action de lutte contre la résistance aux antibiotiques et les infections associées aux soins (EU-JAMRAI). Cette action, toujours dans une optique « One Health », visait à proposer des solutions politiques pour une lutte synergique de l'antibiorésistance entre les différents états membres. Cette action commune a permis un partage et une harmonisation des bonnes pratiques ainsi que l'amélioration et l'élaboration de plans d'action nationaux (41).

Chaque année, une journée européenne d'information pour le bon usage des antibiotiques (EEAD) a lieu le 18 novembre coordonnée par l'ECDC et en collaboration avec l'OMS lors de la semaine mondiale de sensibilisation à la résistance aux antimicrobiens. Sur le site, on retrouve notamment des données sur la consommation des antibiotiques et l'antibiorésistance, les objectifs pour 2030, les messages clé résumés pour le grand public et les campagnes mise en œuvre par chaque pays (73).



2.3. Echelle nationale

À l'échelle nationale, les stratégies de gestion de l'antibiorésistance sont menées par Santé publique France qui a élaboré des objectifs nationaux retrouvés dans :

- La stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance
- La feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance qui est une référence. Elle comprend notamment 13 mesures et 40 actions à mettre en place pour un usage approprié des antibiotiques, parfois directement adressées aux professionnels de santé.

Cette gestion passe par un contrôle épidémiologique des résistances aux antibiotiques grâce à :

- la conduite de missions nationales menées par Centres d'Appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias)
- la direction d'un groupe de travail national qui suit les indicateurs d'antibiorésistance
- l'évaluation de la consommation d'antibiotiques en ville grâce au SNDS

Santé publique France gère également les alertes concernant les infections liées aux soins telles que les alertes d'infections à bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) en lien avec les CPIas et le Centre national de référence (CNR) pour la résistance aux antibiotiques.

Enfin, l'organisme joue un rôle dans la prévention de la résistance aux antibiotiques grâce à des outils de communication accessibles pour tous.

Une campagne à destination du grand public et des professionnels de santé a été élaborée par SPF en collaboration avec l'assurance maladie pour sensibiliser le plus grand nombre au phénomène d'antibiorésistance et au bon usage des antibiotiques. Cette campagne débutée en 2022 est établie en plusieurs étapes. Tout d'abord, pour les années 2023 et 2024, l'objectif est d'améliorer les connaissances de la population concernant le thème, de transmettre les messages pédagogiques pour le bon usage des antibiotiques et de « rappeler la légitimité des professionnels de santé pour la prescription ». Cette campagne s'adresse à la fois au grand public et aux professionnels de santé. Ainsi, pour ces derniers, les outils d'aide à la prescription sont rappelés de même que les recommandations de la HAS, la promotion des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et les outils d'aide à la décision. L'étape suivante qui aura lieu dès 2025 consistera à mettre en place des messages de sensibilisation à l'antibiorésistance et la protection des antibiotiques.

La diffusion de l'information passe par des spots digitaux et radio, et la presse et renvoie vers des sites internet tels qu'Antibio'Malin, site mis à disposition de la population pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et Antibioclic pour les prescripteurs.

Le slogan retenu pour cette campagne est « Les antibiotiques, bien (se) soigner, c'est d'abord bien les utiliser » (40).





Source : Direction de la prévention et de la promotion de la santé, Santé publique France

Les 16 Centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb) créés en 2022 en collaboration avec les CPIas ont pour objectif de lutter contre l'antibiorésistance au niveau régional en améliorant l'usage des antibiotiques. Cela passe par différentes missions au niveau régional comme l'identification initiale des priorités régionales, la formation des professionnels de santé et de la population au bon usage des antibiotiques ainsi que la diffusion des informations et des recommandations aux professionnels ou encore la mise en place d'actions pour évaluer les antibiothérapies ou pour prévenir les infections.

Un autre outil utilisé pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et sensibiliser contre l'antibiorésistance est le service sanitaire des étudiants en santé (SSES). Cet outil dont nous reparlerons ultérieurement permet aux étudiants en santé de s'adresser à divers publics en choisissant un thème qui leur semble important (74).

Source : Mission ministérielle de prévention des infections et de l'antibiorésistance, Direction générale de la santé, ministère de la Santé et de la Prévention et Mission nationale Matis – Répias / Santé publique France

Répias MATIS **SERVICE SANITAIRE DES ÉTUDIANTS EN SANTÉ**

La thématique « Prévention des infections et de l'antibiorésistance » est une priorité nationale, choisissez-la !

#SSES
#ServiceSanitaireSanté

Suivez le Répias sur les réseaux sociaux

Des outils, des ressources, des mémos, des check-lists, un forum sont disponibles sur la page nationale dédiée !

www.preventioninfection.fr/service-sanitaire-des-etudiants-en-sante

2.4. Outils à disposition des professionnels de santé pour la lutte contre l'antibiorésistance

2.4.1. Fiches synthétiques de l'HAS pour le choix et les durées d'antibiothérapie pour les infections bactériennes communautaires

Les fiches synthétiques de la HAS sont mises à disposition des professionnels de santé et décrivent les recommandations pour le choix et la durée des traitements par antibiotiques des 19 pathologies infectieuses communautaires les plus courantes (75). Ces fiches élaborées en collaborations avec la SPILF et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) et relues par le Collège de la Médecine Générale (CMG) et les sociétés savantes concernées permettent une prise en charge standardisée des infections. Des fiches similaires de stratégies thérapeutiques sont également mises en place par l'assurance maladie concernant les IU et les infections respiratoires hautes (76).

En plus de ces fiches, la HAS met également à disposition des professionnels de santé une fiche récapitulative des principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques pour préserver leurs efficacités (77).

2.4.2. Outils électroniques d'aide à la prescription

Les outils suivants permettent une prescription appropriée des antibiotiques et prennent en compte les taux de résistances nationaux. À l'officine, ils sont également utilisés et permettent une vérification rapide en cas de doute concernant une prescription. Ces outils étant régulièrement mis à jour, ils permettent de s'assurer d'une prescription conforme aux recommandations nationales.

Antibioclic

AntibioGARDE

AntibioGILAR

AntibioGUIDE

ePOPI

2.4.3. Ordonnance de non-prescription

Des ordonnances explicatives de non-prescription peuvent être délivrées par le médecin aux patients afin de lui expliquer pourquoi sa pathologie ne nécessite pas l'usage d'un antibiotique. Ces fiches ont un objectif éducatif, à la fois concernant la pathologie virale du patient qui ne nécessite pas la prise d'antibiotique mais aussi concernant l'antibiorésistance. L'éducation thérapeutique permet ainsi l'adhésion du patient et peut éviter l'automédication (78).

2.4.4. Téléconsultation et prescription d'antibiotiques

Le Conseil national professionnel de Médecine Générale et le Conseil national professionnel de Pédiatrie ont établi des recommandations de bonnes pratiques en téléconsultation pour les maladies infectieuses fréquentes. Comme nous l'avons vu dans notre étude, la téléconsultation ne permet pas toujours de s'assurer de la prescription adaptée d'un antibiotique. Ces recommandations visent à améliorer la pertinence des prescriptions d'antibiothérapies par les médecins généralistes et pédiatres en téléconsultation (76).

2.4.5. Informations sur la disponibilité des antibiotiques en ville

Les problèmes de rupture de stock nationale d'antibiotiques sont fréquents en officine. L'ANSM, informée par les laboratoires pharmaceutiques, met à disposition des professionnels de santé une liste mise à jour régulièrement des médicaments en tension d'approvisionnement ou en rupture de stocks ainsi que leur date éventuelle de remise à disposition lorsque celle-ci est connue. Cette liste peut permettre aux prescripteurs d'éviter la prescription d'un antibiotique en rupture afin que le patient soit traité rapidement. Elle permet également aux pharmaciens un gain de temps pour éviter la recherche quotidienne de la commande d'un antibiotique lorsque celui-ci n'est pas disponible. Cette information permet donc un gain de temps à la fois pour les prescripteurs et pour les pharmaciens (79).

2.4.6. Tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) et antibiogrammes ciblés

Les TROD sont des outils permettant une meilleure prescription des antibiotiques. Le TROD angine peut être effectué en pharmacie par un pharmacien formé depuis le 1^{er} juillet 2021 (80). Il permet de justifier le traitement par antibiotique lors d'une angine à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA).

Comme nous l'avons vu précédemment le test à la BU en pharmacie avec les modalités de délivrances conditionnelles va également être mis en place en officine très prochainement (cf partie 1.3.1)

Ces tests rapides permettent une meilleure gestion de l'utilisation des antibiotiques et la prévention des phénomènes d'antibiorésistances.

Dans le cadre du plan national pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques, la mise en place d'antibiogrammes ciblés a été proposé lorsqu'il s'agit d'IU à entérobactéries. Lorsque le prescripteur reçoit un antibiogramme complet, il arrive que celui-ci prescrive un antibiotique critique alors que l'infection ne le nécessite pas. Cette mission consiste à impliquer les laboratoires de biologie médicale volontaires qui souhaitent participer à cette démarche à ne transmettre qu'un résultat partiel de l'antibiogramme au prescripteur contenant uniquement les antibiotiques les plus appropriés. Cela permet de favoriser une prescription adaptée en épargnant les antibiotiques « critiques » sources de résistances bactériennes et en favorisant la prescription d'antibiotiques à spectre étroit et à faible risque de développement de résistances (81).

La liste des antibiotiques « critiques » a été établie par l'ANSM et mise à jour en 2022 par la SPILF.

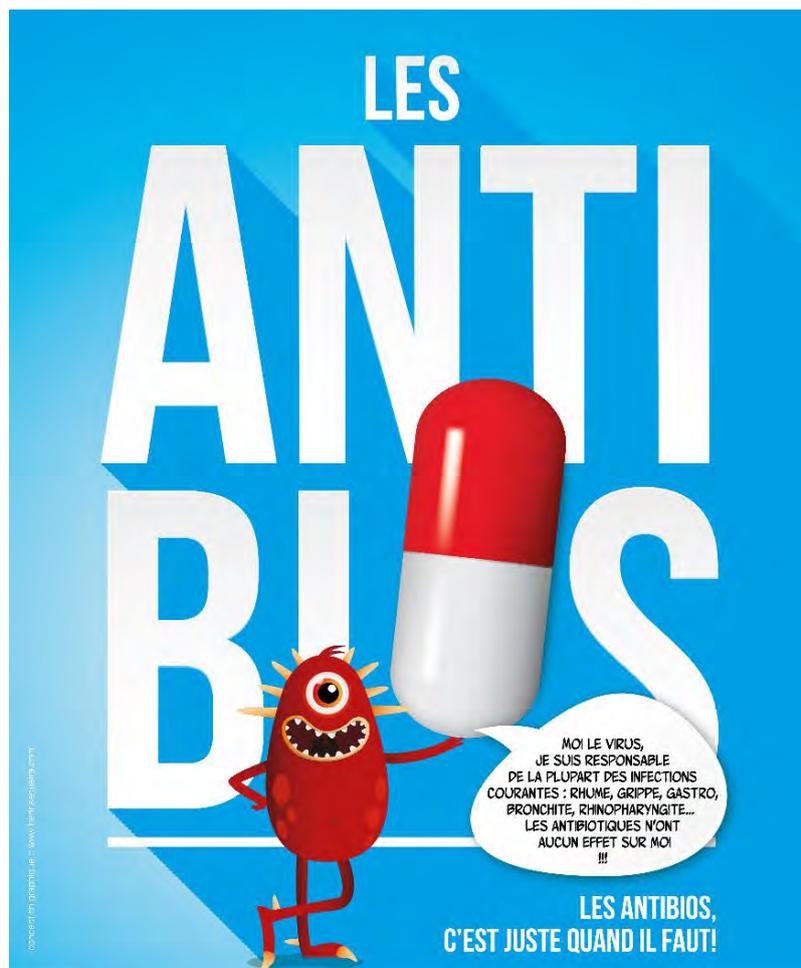
1	2
Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes	Antibiotiques dits « de dernier recours »
<ul style="list-style-type: none">✓ l'association amoxicilline-acide clavulanique✓ les céphalosporines<ul style="list-style-type: none">❑ plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ;❑ plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ;❑ préoccupation pour la ceftriaxone✓ les fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none">✓ Vis à vis des cocci à Gram positif :<ul style="list-style-type: none">❑ la daptomycine❑ le linézolide✓ Vis à vis des bactéries à Gram négatif :<ul style="list-style-type: none">❑ La colistine injectable❑ la tigécycline❑ les pénèmes❑ la fosfomycine injectable❑ les phénicolés❑ la témocilline

2.4.7. Mobilisation des étudiants en santé

Dans le cadre du Service Sanitaire des Étudiants en Santé (SSES), les étudiants peuvent choisir la thématique de la prévention des infections et de l'antibiorésistance. En choisissant ce thème, les futurs professionnels de santé peuvent promouvoir la bonne utilisation des antibiotiques et rappeler de manière simple et pédagogique les gestes de prévention contre les infections en s'adressant à divers publics. Les outils nécessaires pour les interventions sont disponibles sur le site du RéPias (<https://www.preventioninfection.fr/service-sanitaire-des-etudiants-ensante/>) où se trouvent des liens et des ressources E-Bug (cours, jeux utilisables de l'école primaire au lycée ; <https://www.e-bug.eu>) ainsi que sur le site Antibio'Malin (<https://sante.fr/antibiomaline>). Cette mission est intéressante à la fois pour le public choisi pour son objectif pédagogique, mais aussi pour les étudiants impliqués car elle permet de leur rappeler leur rôle futur essentiel pour la sensibilisation de la population au risque d'antibiorésistance (74).

2.4.8. Communication auprès des patients

Des affiches à destination des patients sont également proposées aux professionnels de santé. Les messages sont simples et permettent de transmettre une information précise comme c'est le cas de cette affiche intitulée « Les antibiotiques, c'est juste quand il faut ! » et élaborée par le CPias Occitanie.



2.4.9. Voyages et transmission d'entérobactéries multirésistantes

Enfin, il est important que le professionnel de santé rappelle les recommandations sanitaires pour les personnes voyageant notamment en Amérique latine, en Afrique subsaharienne ou en Asie. En effet, le voyage de moins de trois mois dans l'une de ces zones est souvent associé à une contamination de l'individu par une entérobactérie multirésistante. Heureusement, dans la plupart des cas il s'agit d'un portage asymptomatique, cependant, cela contribue tout de même à la diffusion de l'antibiorésistance notamment en cas d'hospitalisation. Le Haut Conseil de la santé publique a donc publié en 2023 la mise à jour annuelle de l'ensemble de recommandations sanitaires pour les voyageurs à destination des professionnels de santé. Ces recommandations abordent tous les risques sanitaires qui peuvent être rencontrés ainsi que les mesures de prévention indispensables à mettre en place par le professionnel de santé et notamment le médecin en cas de suspicion d'une infection grave (82).

2.5. A l'échelle individuelle

Comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse, la problématique de l'antibiorésistance concerne tout individu, il est donc essentiel pour chacun de s'intéresser aux gestes simples qui peuvent être mis en place à l'échelle individuelle pour contenir ce problème. La prévention des infections et de la transmission est l'une des solutions centrales proposées.

Tout d'abord, le site Antibio'Malin a pour objectif de devenir le site de référence pédagogique à destination du grand public pour informer sur les infections les plus fréquentes comme la cystite (83), sur le bon usage des traitements antibiotiques prescrits (84) mais aussi sur l'antibiorésistance (85).



Un usage responsable des antibiotiques est indispensable. Nous devons donc tous impérativement respecter la prescription du médecin. Cela passe par le respect de la dose indiquée, de la durée, de la fréquence et des heures de prise du médicament. En tant que pharmacien, nous avons un rôle majeur à jouer à ce niveau, il s'agit ici de bien insister sur le respect de la prescription en donnant des explications aux patients sur les conséquences du non-respect.



Le professionnel de santé doit rester accessible pour répondre aux éventuelles questions du patient qui pourraient empêcher l'observance du traitement et a un rôle d'écoute nécessaire. Ces questions peuvent porter sur les heures de prise, les effets indésirables, les précautions d'emploi ou même contre-indications. Le pharmacien propose des solutions aux problèmes rencontrés et doit même anticiper ces problèmes pour une meilleure observance dès le début.

Ainsi, pour les heures de prises par exemple en cas d'oubli il faut conseiller au patient de prendre le traitement à des heures fixes ou de régler une alarme. Concernant les effets indésirables, le pharmacien propose des probiotiques pour restaurer la flore commensale. Enfin, les précautions d'emploi sont données aux patients initialement aussi pour éviter tout effet indésirable qui aurait pu être évité (86).

Pour éviter la dissémination des antibiotiques dans l'environnement et la pollution, les médicaments non utilisés doivent être rapportés en pharmacie. Le pharmacien a l'obligation d'accepter les médicaments non utilisés ou périmés pour le recyclage par l'association Cyclamed (87). Il faut donc prévenir les patients qui ne seraient pas au courant que le retour se fait en pharmacie. Cela permet également d'éviter que les personnes gardent les antibiotiques dans l'armoire à pharmacie pour une éventuelle réutilisation sans prescription ou un partage des médicaments avec d'autres personnes n'ayant pas eu un avis médical. En effet chaque situation et chaque personne est



différente, le traitement doit donc être adapté uniquement grâce à un avis médical. Cette démarche permet aussi d'éviter des accidents, en effet des médicaments sont parfois retrouvés dans l'environnement et peuvent être avalés par des enfants par exemple. Nous avons eu un cas concret à la pharmacie où des médicaments neuroleptiques ont été retrouvés dans un parc pour enfants. Heureusement ils ont été rapportés en pharmacie avant l'usage.



Enfin, après avoir vu comment se développent les bactéries résistantes par pression sélective, le traitement ne doit bien sûr pas être arrêté avant la fin de la durée prescrite. Le pharmacien doit sensibiliser à cette erreur fréquemment rencontrée. En effet lorsque les patients n'ont plus de symptômes, ils pensent ne plus avoir besoin de finir le traitement. Avec ses connaissances le pharmacien doit bien expliquer aux patients que la guérison clinique ne signifie en aucun cas que toutes les bactéries responsables de l'infection ont été tuées. Les bactéries restantes car le traitement n'a pas été fini peuvent développer des résistances à l'antibiotique prescrit et ne seront donc plus sensibles lors d'un prochain traitement. Il faudra donc utiliser un antibiotique plus « fort » souvent responsable de résistance aussi (86).

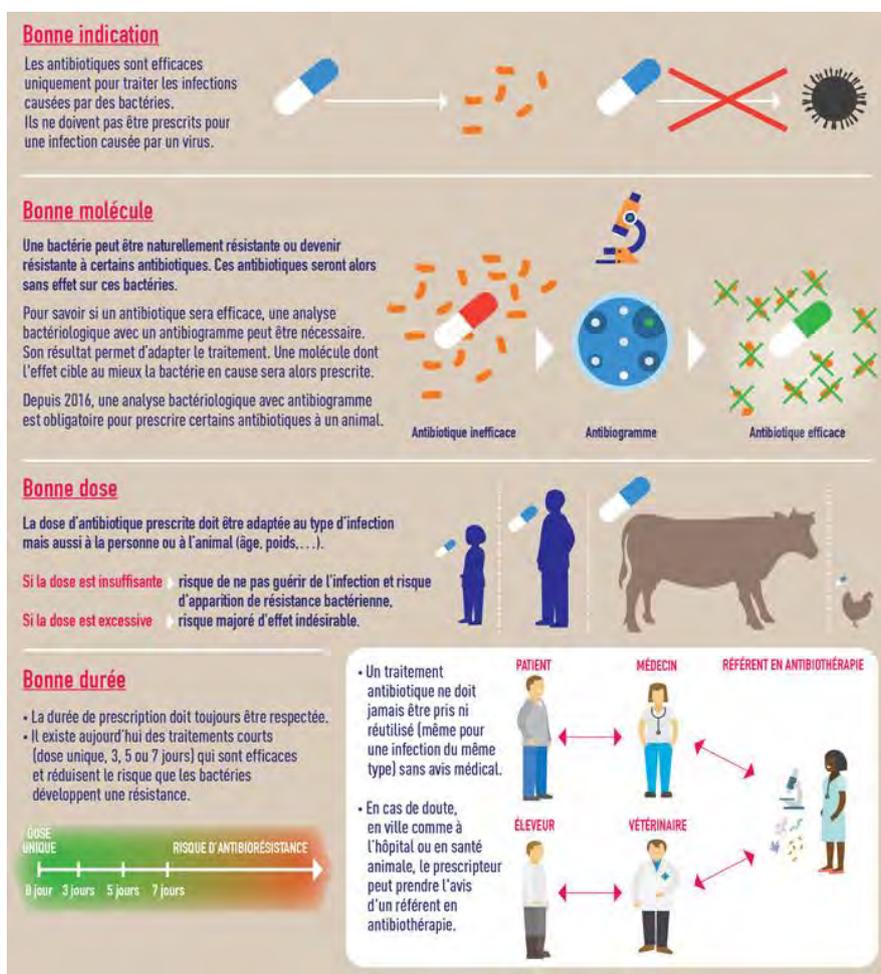


FIGURE 10 USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Cette figure 10 réalisée par SPF résume parfaitement le développement des résistances après un usage inapproprié des antibiotiques. Chaque individu a un rôle à jouer pour préserver l'efficacité des antibiotiques et en tant que professionnel de santé nous jouons un rôle essentiel de prévention et de sensibilisation et le respect des recommandations nationales est indispensable.

Conclusion

Les infections urinaires sont l'une des infections les plus fréquentes chez les femmes. Les antibiotiques, traitements de référence, ne préviennent pas les infections urinaires récurrentes, ce qui altère significativement la qualité de vie des patientes. L'étude de la physiopathologie de ces infections a permis d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques toujours en développement. Ces thérapies innovantes telles que les vaccins, les molécules ciblant l'adhérence bactérienne ou la phagothérapie sont une piste prometteuse qui permettrait d'épargner les antibiotiques dans le cadre d'une cystite chez la femme et de réduire ainsi les épisodes de cystites récurrentes et l'antibiorésistance. Ce travail a permis de dresser un état des lieux complet de la prise en charge de la cystite chez la femme, soulignant les enjeux liés à l'antibiorésistance, devenu un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale.

L'étude des pratiques de prescription et d'utilisation des antibiotiques a révélé des points d'amélioration, notamment concernant le respect des recommandations nationales et la lutte contre l'automédication. Les connaissances parfois limitées des patientes concernant les infections urinaires et l'antibiorésistance soulignent la nécessité d'un renforcement de l'éducation thérapeutique.

Cette thèse met l'accent sur l'urgence d'agir pour améliorer l'utilisation des antibiotiques et préserver leur efficacité face à l'antibiorésistance, et souligne l'importance d'une mobilisation collective et coordonnée à différentes échelles (mondiale, européenne, nationale, individuelle) impliquant à la fois les professionnels de santé et la population générale. Afin de relever ces défis, différentes pistes ont été identifiées, telles que l'optimisation de la prise en charge des cystites en officine et de l'utilisation des antibiotiques, notamment à travers l'éducation thérapeutique des patients, la promotion de mesures de prévention des infections ainsi que la dispensation conditionnelle des antibiotiques dans le cadre d'une cystite chez la femme, mise en place récemment en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens* 20 avr 2023;12(4):623.
2. Cystite (infection urinaire) : symptômes et causes. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/reconnaitre-cystite>
3. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2019 ;25(3):228-40.
4. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* avr 2020;18(4):211-26.
5. KOT B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic Escherichia coli. *Pol J Microbiol* déc 2019 ;68(4):403-15.
6. Inserm. [cité 8 janv 2024]. Infections nosocomiales · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infections-nosocomiales/>
7. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 9 sept 2016;4(5):10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012.
8. F. Caron, T. Galperine Masson E. EM-Consulte. [cité 19 avr 2023]. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections.
9. infections-urinaires-spilf.pdf [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
10. Cystite (infection urinaire) : symptômes et causes [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/reconnaitre-cystite>
11. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* mai 2015;13(5):269-84.
12. Infections urinaires - Bactériologie - Virologie - ClinicalKey Student [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294778032000030>
13. Infection d'un rein (pyélonéphrite) : quels symptômes ? [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pyelonephrite/symptomes-diagnostic>
14. Haute Autorité de Santé [cité 17 nov 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722927/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite
15. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med* nov 2016;22(11):946-57
16. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women. *Sultan Qaboos Univ Med J* août 2013;13(3):359-67.

17. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: Lobel B, Soussy CJ, éditeurs. Les infections urinaires. Paris: Springer; 2007 (Monographies en urologie).
18. Piraux A, Faure S, Naber KG, Alidjanov JF, Ramond-Roquin A. Changes in the management of urinary tract infections in women: impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019. BMC Health Serv Res. 28 juin 2021;21(1):612.
19. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov mai 2019;13(1):2-18.
20. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. Przegląd Menopauzalny Menopause Rev. avr 2021;20(1):40-7.
21. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. Microbiol Spectr févr 2016;4(1):10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012.
22. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. Infect Dis Clin North Am. mars 2014;28(1):75-89.
23. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest 2008;38(s2):50-7.
24. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. J Urol. août 2010;184(2):564-9.
25. Hickling Dr, Sun Tt, Wu Xr. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. Microbiol Spectr août 2015;3(4):10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012.
26. Larousse É. appareil urinaire - LAROUSSE. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_urinaire/16813
27. Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era. Cold Spring Harb Perspect Med. avr 2013;3(4):a010306.
28. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 1 avr 2001;17(4):259-68.
29. infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
30. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and Candida albicans. Cent Eur J Urol 2015;68(1):96-101.
31. Haute Autorité de Santé [cité 5 oct 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme
32. Comment se préparer à l'ECBU et lire ses résultats ? [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/analyse/preparer-ecbu-lire-resultats>

33. Johnson CY, Rocheleau CM, Howley MM, Chiu SK, Arnold KE, Ailes EC. Characteristics of women with urinary tract infection in pregnancy. *J Womens Health* 2002 nov 2021;30(11):1556-64.
34. Scangarella-Oman NE, Hossain M, Hoover JL, Perry CR, Tiffany C, Barth A, et al. Dose Selection for Phase III Clinical Evaluation of Gepotidacin (GSK2140944) in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(3):e01492-21.
35. Eldridge GR, Hughey H, Rosenberger L, Martin SM, Shapiro AM, D'Antonio E, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted Escherichia coli adhesin vaccine in healthy women with and without histories of recurrent urinary tract infections: results from a first-in-human phase 1 study. *Hum Vaccines Immunother* 2021;17(5):1262-70.
36. Starks CM, Miller MM, Broglie PM, Cubbison J, Martin SM, Eldridge GR. Optimization and qualification of an assay that demonstrates that a FimH vaccine induces functional antibody responses in women with histories of urinary tract infections. *Hum Vaccines Immunother* 2021;17(1):283-92.
37. Amankwah S, Abdella K, Kassa T. Bacterial Biofilm Destruction: A Focused Review On The Recent Use of Phage-Based Strategies With Other Antibiofilm Agents. *Nanotechnol Sci Appl*. 14 sept 2021;14:161-77.
38. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by Escherichia coli in the Era of Antibiotic Resistance. *BioMed Res Int*. 26 sept ;2018:7656752.
39. Santé.fr [cité 15 nov 2023]. L'antibiorésistance. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibioma-lin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/lantibioresistance>
40. Résistance aux antibiotiques [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
41. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020>
42. Une participation aux réseaux de surveillance internationaux [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/article/une-participation-aux-reseaux-de-surveillance-internationaux>
43. Consommation d'antibiotiques et prévention de l'antibiorésistance en France en 2021 : où en sommes-nous ? [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/consommation-d-antibiotiques-et-prevention-de-l-antibioresistance-en-france-en-2021-ou-en-sommes-nous>
44. SPF. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé » [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevention-de-la-resistance-aux-antibiotiques-une-demarche-une-seule-sante>
45. SPF. Prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville : reprise confirmée en 2022 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prescriptions-d-antibiotiques-en-medecine-de-ville-reprise-confirnee-en-2022>
46. Un rapport met en avant une progression de la résistance aux antibiotiques dans les infections bactériennes chez l'être humain et la nécessité de disposer de données plus solides. [cité 16 nov

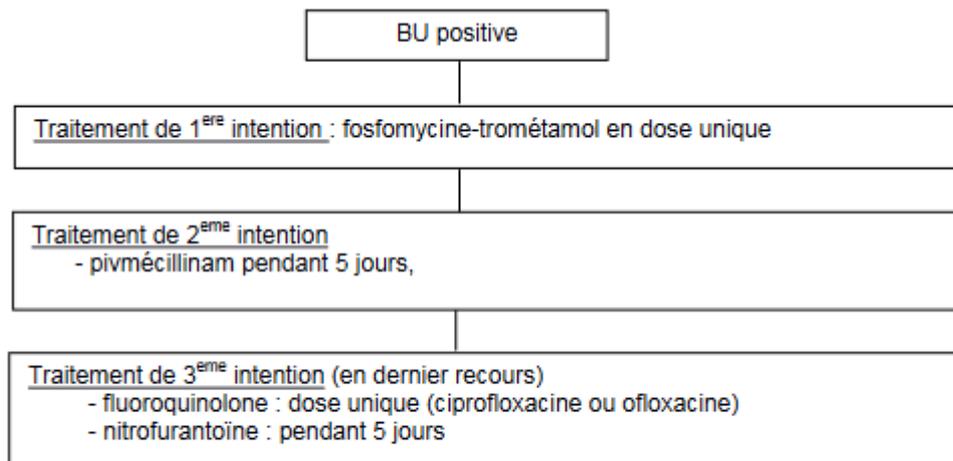
- 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/09-12-2022-report-signals-increasing-resistance-to-antibiotics-in-bacterial-infections-in-humans-and-need-for-better-data>
47. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. Clin Microbiol Rev. 13 nov 2019;33(1):e00102-19.
 48. Cinq raisons de s'inquiéter de la résistance aux antimicrobiens (RAM). 2023 [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.consilium.europa.eu/fr/infographics/antimicrobial-resistance/>
 49. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 23 nov 2023]. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
 50. World Bank. [cité 3 oct 2023]. D'ici 2050, la résistance aux antimicrobiens pourrait avoir un impact économique comparable à la crise financière de 2008. Disponible sur: <https://www.banque-mondiale.org/fr/news/press-release/2016/09/18/by-2050-drug-resistant-infections-could-cause-global-economic-damage-on-par-with-2008-financial-crisis>
 51. Résumé des caractéristiques du produit - SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60670489&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
 52. VIDAL. [cité 7 déc 2023]. Infections urinaires de la femme : SELEXID, nouveaux conditionnements adaptés aux posologies recommandées. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26265-infections-urinaires-de-la-femme-selexid-nouveaux-conditionnements-adaptes-aux-posologies-recommandees.html>
 53. Cystites : dépistage. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/cystites-depistage>
 54. Prévenir l'infection urinaire et les récurrences de cystite. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/prevention-recidives>
 55. Julien A. Cystites récidivantes : des moyens de prévention non médicamenteux. Prog En Urol. nov 2017;27(14):823-30.
 56. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr. déc 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
 57. Brodie A, El-Taji O, Jour I, Foley C, Hanbury D. A Retrospective Study of Immunotherapy Treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections. Curr Urol. oct 2020;14(3):130-4.
 58. VIDAL. [cité 21 déc 2023]. Cystites récidivantes : vers un vaccin thérapeutique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30465-cystites-recidivantes-vers-un-vaccin-therapeutique.html>
 59. Arrêté du 28 novembre 2023 fixant la liste des médicaments pour lesquels il peut être recouru à une ordonnance de dispensation conditionnelle et les mentions à faire figurer sur cette ordonnance.
 60. CNOP. [cité 21 déc 2023]. Prise en charge des infections urinaires en officine : trois nouveaux textes étendent les compétences des pharmaciens. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/prise-en-charge-des-infections-urinaires-en-officine-trois-nouveaux-textes-etendent-les-competences-des-pharmaciens>

61. Diagnostics. [cité 21 déc 2023]. Combur-Test® strip. Disponible sur: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/combur-chemstrip-ins-656.html>
62. memo_bandelettes_urinaires_pharmacien_assurance-maladie.pdf. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo_bandelettes_urinaires_pharmacien_assurance-maladie.pdf
63. Résumé des caractéristiques du produit - MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage-Doc.php?specid=67951706&typedoc=R>
64. Résumé des caractéristiques du produit - SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60670489&typedoc=R>
65. Résumé des caractéristiques du produit - FURADANTINE 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R>
66. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE ARROW 1 g, comprimé pelliculé dispersible - Base de données publique des médicaments. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage-Doc.php?specid=64882258&typedoc=R#HautDePage>
67. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65181349&typedoc=R>
68. Antimicrobial resistance. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
69. People-centred approach to addressing antimicrobial resistance in human health. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240082496>
70. World Antimicrobial Awareness Week 2023. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/campaigns/world-amr-awareness-week/2023>
71. Canto. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://who.canto.global/v/KB99TIU0U8/folder/I0J6O?display=fitView&viewIndex=0&gSortingForward=false&gOrderProp=uploadDate&referenceTo=&from=fitView>
72. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062382>
73. Journée européenne pour un bon usage des antibiotiques (EAAD) 2023. 2023 [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/european-antibiotic-awareness-day-eaad-2023>
74. SPF. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « une seule santé » - Novembre 2023. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevention-de-la-resistance-aux-antibiotiques-une-demarche-une-seule-sante-novembre-2023>

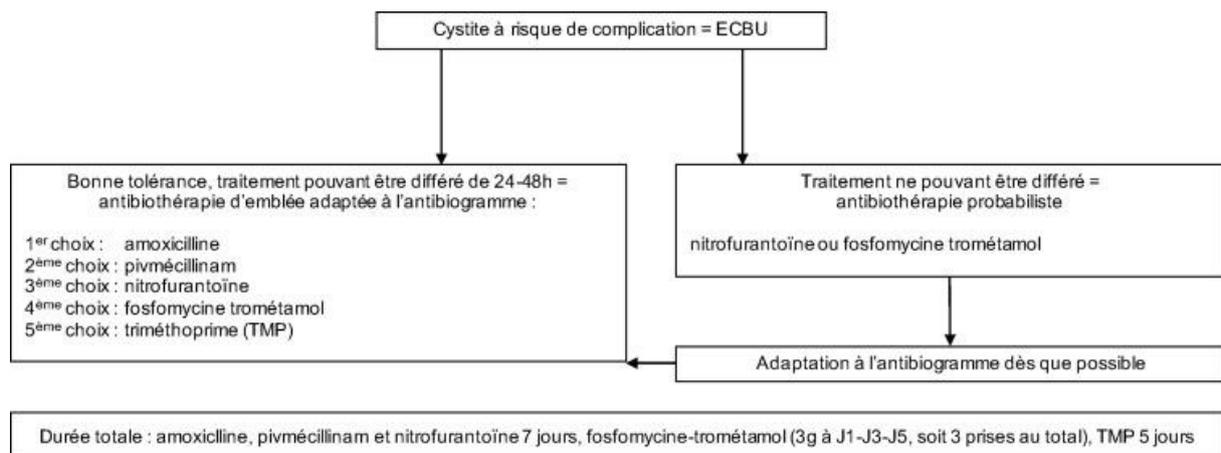
75. reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf
76. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 23 déc 2023]. Répertoire : des outils pour le bon usage des antibiotiques. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/repertoire-des-outils-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
77. fiche_memo_conseils_prescription_antibiotiques.pdf. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/fiche_memo_conseils_prescription_antibiotiques.pdf
78. fiche_d_oronnance_de_non-prescription.pdf. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_d_oronnance_de_non-prescription.pdf
79. ANSM. [cité 23 déc 2023]. Disponibilités des produits de santé de type médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>
80. CNOP. [cité 23 déc 2023]. TROD angine à l'officine : quelles modalités à respecter ? Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/trod-angine-a-l-officine-queelles-modalites-a-respecter>
81. antibiogrammes_cibles_ps-2.pdf. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/antibiogrammes_cibles_ps-2.pdf
82. HCSP. Recommandations sanitaires 2023 pour les voyageurs. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2023 mai [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>
83. Santé.fr. 2019 [cité 15 nov 2023]. Infection urinaire chez la femme. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/infection-urinaire-chez-la-femme>
84. Les antibiotiques | Santé.fr. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/les-antibiotiques>
85. L'antibiorésistance : tout savoir sur la résistance des bactéries aux antibiotiques – Antibio'Malin. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/lantibioresistance>
86. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 4 janv 2024]. Antibiotiques - Les bons gestes. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/actions-du-grand-public/article/antibiotiques-les-bons-gestes>
87. Recycler des médicaments. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/recyclage-medicaments-pourquoi-comment-apporter-pharmacie>

Annexes

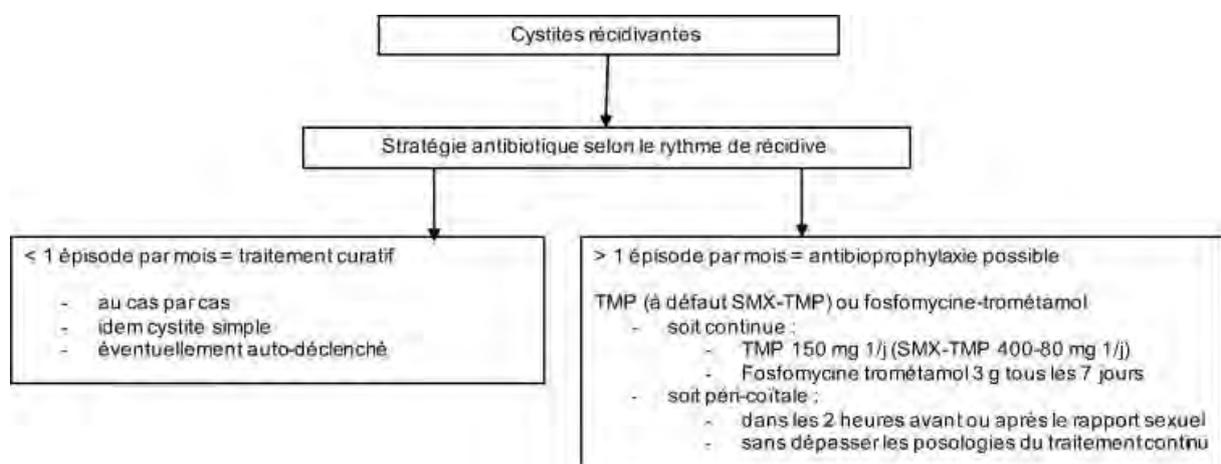
Annexe 1 : Algorithme de prise en charge d'une cystite aiguë simple chez la femme adulte.



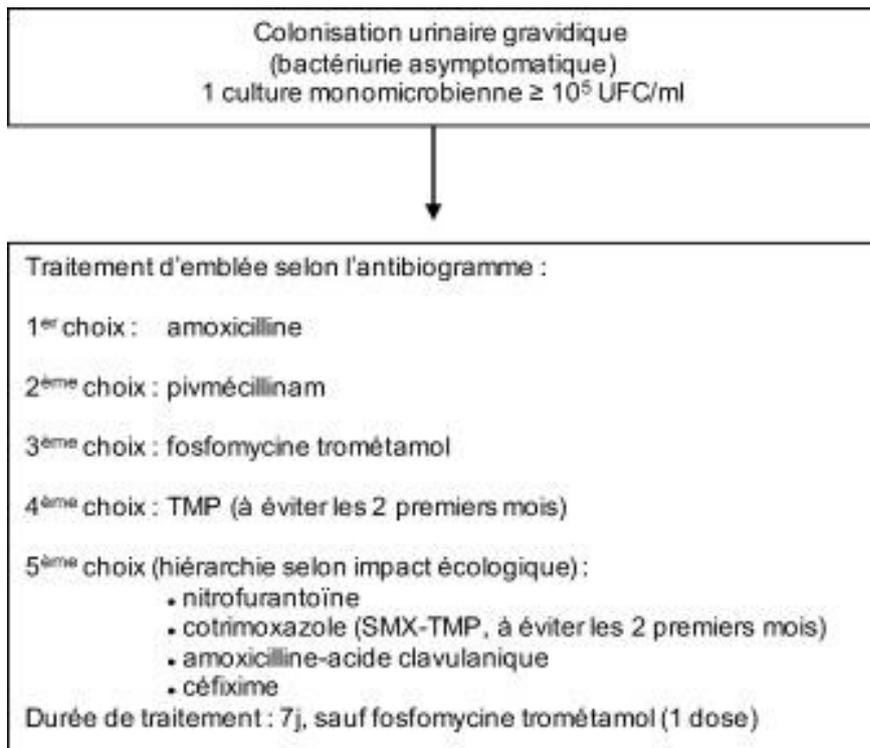
Annexe 2 : Algorithme de prise en charge d'une cystite à risque de complication chez la femme adulte.



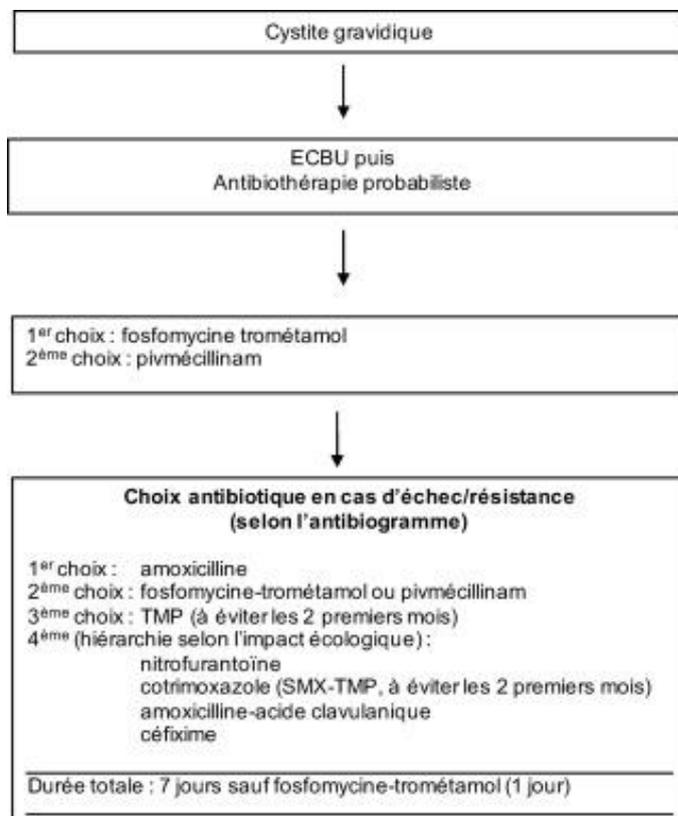
Annexe 3 : Algorithme de prise en charge d'une cystite récidivante chez la femme adulte.



Annexe 4 : Algorithme de prise en charge d'une bactériurie chez la femme enceinte.



Annexe 5 : Algorithme de prise en charge d'une cystite chez la femme enceinte.



Enquête sur l'utilisation des antibiotiques dans le cadre d'une infection urinaire basse communautaire et sur les comportements pouvant entraîner une antibiorésistance

Identification de la patiente

Quel est votre âge ?

- 18-28 ans
- 29-39 ans
- 40-50 ans
- 51-61 ans
- > 61 ans

Etes-vous enceinte ?

- Oui
- Non

Où habitez-vous ?

- En ville
 - En zone rurale
-

Historique

Fréquence de cystite par an

- 1 fois par an
 - 2 fois par an
 - 3 fois par an
 - ≥ 4 fois par an
-

Consultation médicale

Quel(s) médicament(s) vous a(ont) été prescrit à l'issue de cette consultation ? (Si possible précisez le dosage et la durée du traitement indiqués sur l'ordonnance)

Vous a-t-on demandé d'effectuer un examen complémentaire ?

- La réalisation d'une bandelette urinaire
- La réalisation d'un ECBU
- La réalisation d'une bandelette urinaire et d'un ECBU
- Aucun examen complémentaire n'a été prescrit

Y-a-t-il eu un résultat positif à l'issu des examens ?

- Bandelette urinaire positive
- ECBU positif
- Aucun test positif

L'examen complémentaire a-t-il conduit à un changement de traitement ? (Si oui précisez lequel)

- Oui
- Non

Le traitement a-t-il été efficace ? Si non, y a-t-il eu une nouvelle consultation avec un changement de traitement ?

À l'issu de cette consultation, quel(s) conseil(s) vous a(ont) été donné(s) ?

Utilisation des médicaments

Le traitement prescrit a-t-il été respecté ? (Si non pourquoi ?)

- Oui
- Non

Avez-vous eu des effets indésirables à la suite de la prise de votre traitement prescrit ? (Si oui le(s)quel(s)).

- Oui
- Non

Avez-vous rapporté les médicaments restants à l'officine à la fin de votre traitement ?

- Oui
- Non

Avez-vous une ordonnance d'anticipation en cas d'infection urinaire ? Si oui précisez

- Oui
- Non

Avez-vous déjà utilisé un des antibiotiques présents dans votre armoire à pharmacie lorsque vous suspectiez une infection urinaire sans consultation médicale ? Si oui lequel ?

- Oui
- Non

Avez-vous déjà demandé conseil à votre pharmacien lors d'une gêne urinaire sans passer par le médecin ? (Si oui quel(s) conseil(s) vous a été donné ?)

- Oui
- Non

Prenez-vous des médicaments ou compléments alimentaires pour prévenir l'apparition d'une infection urinaire ? Si oui précisez le(s)quel(s)

- Oui
- Non

Améliorations

Quelles sont selon vous les mesures à mettre en place pour prévenir le risque d'infection urinaire ?

Connaissez-vous les risques associés à une utilisation inappropriée d'antibiotiques pour traiter les infections urinaires ? Si oui quels sont-ils ?

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : _____

Signatures de :

L'étudiant

et

du Président du jury

AUTEUR : BOUMEDIEN-ZELLAT Kawther

TITRE : ÉTUDE DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS URINAIRES BASSES COMMUNAUTAIRES CHEZ LA FEMME : IMPACT SUR L'ANTIBIORÉSISTANCE ET AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE.

DIRECTEUR DE THÈSE : CHAPUY-REGAUD Sabine

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Département des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, le 11/04/2024

Résumé en français :

Cette thèse aborde la problématique de l'usage des antibiotiques lors d'une cystite chez la femme et de l'antibiorésistance, deux enjeux majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. L'étude menée a révélé des pratiques de prescription et d'utilisation des antibiotiques qui nécessitent des améliorations. Les conséquences sanitaires et économiques de l'antibiorésistance sont considérables avec des estimations de 35 000 décès annuels en Europe et un coût potentiel de plus de 100 000 milliards de dollars à l'échelle mondiale d'ici 2050. Ce travail met l'accent sur l'urgence d'agir pour optimiser l'utilisation des antibiotiques et préserver leur efficacité. Le pharmacien joue un rôle crucial en dispensant des conseils pour le bon usage des antibiotiques et pour la prévention des infections telles que les cystites. Les thérapies innovantes sont une piste prometteuse qui permettrait d'épargner les antibiotiques dans le cadre d'une cystite chez la femme et de réduire ainsi l'antibiorésistance.

Titre et résumé en anglais : Study on the use of antibiotics in community-acquired lower urinary tract infections in women : impact on antibiotic resistance and improvement of management in pharmacies.

This thesis addresses the issue of antibiotic misuse in the context of cystitis in women and antibiotic resistance, which are two major public health challenges globally. The study conducted as part of this thesis revealed antibiotic prescription and usage practices that require improvements. The health and economic consequences of antibiotic resistance are considerable, with estimates of 35,000 annual deaths in Europe and a potential cost of over 100,000 billion dollars worldwide by 2050. This thesis emphasizes the urgency of optimizing the usage of antibiotics and preserve their effectiveness. Pharmacists play a crucial role in raising awareness of antibiotic resistance by providing advice on the proper use of antibiotics and the prevention of infections such as cystitis. The innovative therapies are a promising medium that would allow the usage of others supplements in managing cystitis in women and thus reduce antibiotics, resistance.

Discipline administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : cystite, antibiothérapie, antibiorésistance, traitement prophylactique, éducation thérapeutique, prévention

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE