



**HAL**  
open science

# Evaluation du taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultant aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave : une étude prospective

Juliane Hewener

## ► To cite this version:

Juliane Hewener. Evaluation du taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultant aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave : une étude prospective. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517044

**HAL Id: hal-04517044**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517044v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

Juliane HEWENER  
Le jeudi 22 juin 2023

Evaluation du taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultant  
aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave

Une étude prospective

Examineurs de thèse :

Monsieur le Professeur T. CHOUIHED

Jury et Président

Monsieur le Professeur A. LOSNIEWSKI

Jury

Madame le Docteur D. JAEGER

Jury et Directrice

**Présidente de l'Université de Lorraine :**

**Madame Hélène BOULANGER**

**Doyen de la Faculté de Médecine**

**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**

Pr Louise TYVAERT

**Assesseurs :**

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

**Chargé de mission**

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

**Présidente du Conseil Pédagogique** : Pr Louise TYVAERT

**Président du Conseil Scientifique** : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

## **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Anatomie**

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>e</sup> sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques**

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

### **43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Biophysique et médecine nucléaire**

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Radiologie et imagerie médicale**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Physiologie**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

#### **3<sup>e</sup> sous-section : Biologie cellulaire**

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### **4<sup>e</sup> sous-section : Nutrition**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Parasitologie et Mycologie**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>e</sup> sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales**

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

#### **4<sup>e</sup> sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication**

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### **47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Cancérologie ; radiothérapie**

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

#### **3<sup>e</sup> sous-section : Immunologie**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### **4<sup>e</sup> sous-section : Génétique**

Professeur Philippe JONVEAUX

### **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Médecine intensive-réanimation**

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN  
**3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU  
**4<sup>e</sup> sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie**

Professeur Nicolas GIRERD  
**5<sup>e</sup> sous-section : Médecine d'urgence**  
Professeur Tahar CHOUIHED

#### **49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Neurologie**  
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie**  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie**  
Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER - Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

**4<sup>e</sup> sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie**  
Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>e</sup> sous-section : Médecine physique et de réadaptation**  
Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Rhumatologie**  
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique**  
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>e</sup> sous-section : Dermato-vénéréologie**  
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**  
Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

#### **51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pneumologie ; addictologie**  
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>e</sup> sous-section : Cardiologie**  
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN  
Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**  
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

#### **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie**  
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie viscérale et digestive**  
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3<sup>e</sup> sous-section : Néphrologie**  
Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>e</sup> sous-section : Urologie**  
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

#### **53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie**  
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3<sup>e</sup> sous-section : Médecine générale**  
Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pédiatrie**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : Chirurgie infantile**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : Oto-rhino-laryngologie**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU - Professeur Patrice GALLET

**2° sous-section : Ophtalmologie**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

**3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : Médecine générale**

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Anatomie**

Docteur Bruno GRIGNON

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2° sous-section : Physiologie**

Docteure Iulia-Cristina IOAN

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : Parasitologie et mycologie**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention**

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

**2° sous-section Médecine et Santé au Travail**

Docteure Isabelle THAON

**4° sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication**

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Docteure Maud D'AVENI

**2<sup>e</sup> sous-section : Cancérologie ; radiothérapie**

Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>e</sup> sous-section : Immunologie**

Docteure Alice AARNINK

**4<sup>e</sup> sous-section : Génétique**

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

**49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie**

Docteur Fabien RECH

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**54<sup>e</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>e</sup> sous-section : Pédiatrie**

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

**3<sup>e</sup> sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Docteur Charline BERTHOLD

**4<sup>e</sup> sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5<sup>e</sup> sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**63<sup>e</sup> Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES**

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

**69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

**90<sup>e</sup> Section : MAÏEUTIQUE**

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====



## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53<sup>e</sup> Section, 3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

### DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL

(2007)

*Université de Dundee (Royaume-  
Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY,**

**Monsieur le Professeur Tahar CHOUIHED,**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en médecine d'urgence  
Faculté de Médecine de Nancy

Pour la participation à ce jury et le temps précieux qu'il m'a accordé ; pour ses connaissances scientifiques et ses compétences pédagogiques. Ainsi que pour son soutien et sa compréhension, tant pour mon travail de thèse que pour l'ensemble de mon internat de médecine d'urgence.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

**Monsieur le Professeur Alain LOSNIEWSKI,**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier en biologie

Vous avez accepté de juger cette thèse et d’y apporter votre expertise, nous vous remercions et vous témoignons toute notre gratitude.

**A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DU JURY,**

**Madame le Docteur Déborah JAEGER,**

Praticien hospitalier en médecine d'urgence

Pour la participation à ce jury, pour avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions, quel que soit le fuseau horaire et m'avoir encadrée de la meilleure des façons, merci beaucoup.

*A ma mère*, pour son expérience dans le domaine médical, son écoute, sa justesse d'analyse, son soutien et son amour. Pour tout ce qu'elle m'a transmis et qui m'a permis de rester fière de mes propres choix ; je ne l'en remercierai jamais assez.

*A mon père*, qui ; bien que novice en médecine ; a toujours porté un grand intérêt à ma discipline et m'a montré qu'avec envie et volonté, on parvient toujours à se relever.

*A ma grande sœur*, pour son soutien indéfectible dans mon quotidien et sa présence continue à mes côtés en toute circonstance. Inutile de dire ici la chance que j'ai de l'avoir et tout l'amour que j'ai pour elle.

*A mes grands-parents*, qui m'ont toujours soutenu. J'espère que nos appels réguliers dureront encore et encore.

*A toutes les personnes de ma famille*, de près comme de loin, merci pour leur soutien.

*A ma team éclair - Aline, Camille, Lucie et Mathilde* - pour les bouffées d'air, les souvenirs, les rires, l'amour et l'attention indispensables et nécessaires durant ces longues années d'études.

*A mon Dr CRIDEL depuis peu*, pour la formation de mon premier binôme gagnant, fidèle depuis notre première année de médecine.

*A mon deuxième binôme gagnant, Bol*, ma partenaire de deuxième D4 et bien plus, je n'aurais pas suivi cette année particulière de la même façon sans elle.

*A ma « puce » Sarah*, ma meilleure rencontre de cet internat, avec qui j'ai partagé le meilleur des premiers semestres.

*A Arthur et Raphoupeps*, cet internat n'aurait pas été si joyeux, doux et mémorable sans eux.

*A mon infirmière préférée Ines*, pour son oreille attentive, sa bienveillance, son regard toujours juste, son second degré et ses crocs.

*Au Dr BASSAND et au Dr DUCHANOIS*, pour leur expérience, leurs conseils et leur bienveillance en toute circonstance.

*Au Dr F. HAMDAD*, pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses explications à propos des interprétations des prélèvements urinaires.

*A Mme Z. LAMIRAL*, pour son travail fourni et pour l'aide à la réalisation des statistiques de ce projet.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».



## TABLE DES MATIERES

Abréviations.....	18
INTRODUCTION.....	21
PARTIE I : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....	23
I. Généralités sur la pyélonéphrite aiguë.....	23
A. Rappels anatomiques.....	23
B. Définitions.....	25
a. La colonisation urinaire.....	25
b. La cystite simple et à risque de complication.....	25
c. La cystite aiguë récidivante.....	27
d. Pyélonéphrite.....	27
1. Pyélonéphrite aiguë (PNA) simple.....	28
2. PNA simple à risque de complications sans critère de gravité.....	28
3. PNA grave.....	28
4. Pyélonéphrite chronique.....	30
5. Diagnostic de pyélonéphrite aiguë.....	30
6. Outils diagnostics .....	30
i. Bandelette urinaire.....	30
ii. ECBU.....	31
iii. Biologie sanguine.....	34
iv. Echographie rénale et des voies urinaires.....	34
v. Scanner.....	36
C. Souches bactériennes.....	37
D. Physiopathologie.....	40
a. Physiopathologie des infections urinaires non compliquées.....	43
b. Physiopathologie des infections urinaires compliquées.....	43
c. Facteurs de virulence d'E.Coli.....	44
d. Facteur de virulence de P. mirabilis.....	45
e. Facteur de virulence de K. Pneumoniae.....	45
E. Antibiothérapie.....	46
a. Les fluoroquinolones.....	46
1. Les différentes classes.....	46
2. Spectre.....	46
3. Mécanismes d'action.....	47
4. Mécanismes de résistance.....	48
5. Pharmacodynamie et pharmacocinétique.....	49
i. Pharmacocinétique.....	49
ii. Pharmacodynamie.....	50
6. Effets indésirables et contre-indications.....	50

b.	Les céphalosporines.....	51
F.	Stratégie diagnostique et thérapeutique.....	52
a.	Stratégie diagnostique de la pyélonéphrite aiguë.....	52
1.	PNA simple sans facteur de risque de complication.....	52
2.	PNA à risque de complications sans facteur de gravité.....	52
3.	PNA grave.....	53
b.	Prise en charge PNA selon les recommandations.....	53
1.	PNA simple sans facteur de risque de complication .....	54
2.	PNA à risque de complications sans facteur de gravité.....	54
3.	PNA grave.....	55
4.	Pyélonéphrite aiguë documentée à EBLSE de la femme non enceinte.....	56
5.	Complications.....	56
G.	Emergence de l'antibiorésistance.....	57
a.	Les bactéries multi résistantes (BMR).....	58
1.	Les bactéries productrices de beta lactamases à spectre étendu.....	58
2.	Les bactéries résistantes aux fluoroquinolones.....	60
b.	Les bactéries hautement résistantes (BHRe).....	61
c.	La situation en France.....	62
i.	Germes résistants aux FQ.....	63
ii.	EBLSE.....	64
iii.	BHRe.....	64

PARTIE II : Evaluation du taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultantes aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave.....66

I.	Introduction.....	66
II.	Matériels et méthodes.....	69
A.	Type de l'étude.....	69
B.	Population cible.....	69
C.	Critères d'inclusion.....	69
D.	Critères d'exclusion.....	70
E.	ECBU analysés.....	70
F.	Objectif principal.....	72
G.	Objectifs secondaires.....	72
H.	Critère de jugement principal.....	73
I.	Critères de jugement secondaire.....	74
J.	Ethique et consentement oral.....	74
K.	Analyses des données et statistiques.....	75
a.	Analyse des données.....	75
b.	Analyse statistique.....	76
III.	Résultats.....	76
A.	Caractéristique de la population.....	77
B.	Objectif principal.....	80

C.	Objectifs secondaires.....	81
a.	Evaluer le taux prédit de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes ayant des facteurs de risques de résistance à cette classe d'antibiotiques..	81
b.	Mesurer la proportion de patientes traitées par céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération injectable alors qu'elles relèvent d'un traitement par fluoroquinolone.....	83
c.	Evaluer le taux de résistance à d'autres antibiotiques.....	83
d.	Evaluer le type de germe présent sur les ECBU.....	84
e.	Antibiotiques administrés et prescrits au SAU.....	86
IV.	Discussion.....	88
A.	Interprétation des résultats.....	88
B.	L'antibiorésistance dans la population générale.....	88
C.	Impact sur les patientes des urgences.....	89
D.	Antibiothérapies prescrites au sein du SAU.....	91
E.	Taux de résistance.....	92
F.	Limitations.....	93
V.	Conclusion.....	95
VI.	Article.....	96
	BIBLIOGRAPHIE.....	111
	ANNEXE.....	116

## Abréviations

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**BHRe** : bactéries hautement résistantes.

**BLSE** :  $\beta$  lactamase à spectre étendu.

**BMR** : bactéries multi résistantes.

**BU** : bandelette urinaire.

**CA-SFM** : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

**CDC** : Center for Disease Control and Prevention.

**CEREES** : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé.

**CHR** : centre hospitalier régional.

**CHRU** : centre hospitalier régional universitaire.

**CHU** : centre hospitalier universitaire.

**CMI** : concentration minimale inhibitrice.

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

**CRP** : protéine C réactive.

**C2G** : céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération.

**C3G** : céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

**Ca<sup>2+</sup>** : ion calcium.

**DDJ** : dose délivrée journalière.

**DFG** : débit de filtration glomérulaire.

**EBLSE** : entérobactéries productrices de  $\beta$  lactamases à spectre étendu.

**ECBU** : examen cytobactériologique des urines.

**eCRF** : électronique Case Report Form.

**EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes.

**EPC** : entérobactéries productrices de carbapénémases.

**ERG** : entérocoques résistants aux glycopeptides.

**EUCAST** : European Committee on Antimicrobial Testing.

**FQ** : fluoroquinolones.

**GNES** : Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique.

**IC** : intervalle de confiance.

**IU** : infection urinaire.

**KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

**Mg<sup>2+</sup>** : ion magnésium.

**MmHg** : millimètre de mercure.

**NFS** : numération formule sanguine.

**NHANES** : National Health and Nutrition Examination Survey.

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

**PH** : potentiel hydrogène.

**PNA** : pyélonéphrite aigue.

**RAISIN** : Réseau d’Alerte d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales.

**RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données.

**SARM** : staphylococcus aureus résistant à la méticilline.

**SFLR** : Société de Réanimation de Langue Française.

**SFMU** : Société Française de Médecine d’Urgence.

**SLD** : soins de longue durée.

**SOFA** : Sepsis-related Organ Failure Assessment.

**SPARES** : Surveillance et Prévention de l’Antibiorésistance en Etablissement de Santé.

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

**SSC** : Surviving Sepsis Campaign.

**SSR** : soins de suite et réadaptation.

**TMP-SMX** : trimethoprime-sulfamethoxazole.

**TNB** : tetrazolium nitrobleu.

**UFC** : unité formant colonie.

**UH** : unités Hounsfield.

**UHCD** : unité d'hospitalisation de courte durée.

**UPEC** : uropathogenic E. Coli soit Escherichia coli uropathogènes.

**USC** : unité de soins continus.

**USI** : unité de soins intensifs.

## Introduction

Les infections urinaires sont le deuxième syndrome infectieux le plus courant dans les services d'accueil des urgences, derrière les infections pulmonaires. L'infection urinaire est la plus fréquente des infections bactériennes chez les femmes dans le monde, à l'hôpital et en ville, avec un taux de consommation d'antibiotiques élevé.

La pyélonéphrite aiguë communautaire est alors un motif fréquent de consultation aux urgences, surtout chez la femme, puisque l'on estime que près de 50% des femmes présenteront au moins une infection urinaire dans leur vie (1). Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de réelles données récentes en termes de prévalence en France.

En 2007 aux USA on comptait 10,5 millions de consultations ambulatoires pour des infections urinaires, dont 21% d'entre elles se font dans des services d'urgences (2). L'incidence annuelle d'infection urinaire chez la femme de plus de 18 ans en 2009 aux USA était estimée autour de 12,5% d'après le *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* (3).

Au rang mondial, les infections urinaires toucheraient 150 millions de personnes (4), avec 13 000 décès chaque année selon *the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*.

En 2012, l'incidence annuelle d'infection urinaire chez la femme restait estimée aux alentours de 12%.

Elle est plus fréquente chez la femme à tout âge, en particulier en période d'activité sexuelle, de grossesse ou de ménopause. Certains facteurs sont dits favorisants tels que le diabète (et non pas un facteur de risque) ; les mictions rares, retenues ou incomplètes ; les boissons insuffisantes ; toutes anomalies de l'arbre urinaire anatomiques, fonctionnelles, congénitales ou acquises ; la transplantation rénale.

Cependant la pyélonéphrite (comme d'autres syndromes infectieux) amène à des questionnements sur le plan thérapeutique, avec l'émergence de germes résistants aux antibiotiques.

Depuis les années 1960, la prescription d'antibiotiques, devenue de plus en plus fréquente (5), a entraîné notamment l'évolution et l'augmentation des résistances bactériennes dont on connaît le lien avec l'exposition des germes aux antibiotiques (« pression de sélection »).

La bactériorésistance, notamment la résistance aux fluoroquinolones, représente une menace pour la santé publique, réalisant des impacts sur la morbi mortalité des patients. Elle rend compliqué et incertain le choix du traitement antibiotique en première intention, et risque d'entraîner un échec thérapeutique.



## **Première partie : état actuel des connaissances**

### **I. Généralités sur la pyélonéphrite aigüe**

#### **A. Rappels anatomiques**

De manière physiologique, le rein est situé dans l'espace rétro péritonéal, il est l'organe sécréteur de l'urine. Pour se le représenter, on lui décrit deux faces convexes (6), un bord latéral convexe, un bord médial avec le hile, ainsi que deux pôles (crânial et caudal). En moyenne, il mesure 12cm de longueur, 6cm de largeur et 3cm d'épaisseur, il a un poids variant d'environ 130 grammes chez la femme à 150 grammes chez l'homme.

Le rein gauche est situé plus haut que le droit, il se localise entre le bord supérieur de T11 et le bord supérieur du processus transverse de L3. Alors que le rein droit, lui, se situe entre le bord inférieur de T 11 et le bord inférieur du processus transverse de L3.

Un rein est composé de plusieurs éléments : un néphron (rassemblant le glomérule et le tubule rénal), un bassinnet, un hile.

L'unité fonctionnelle du rein qui filtre le sang et crée l'urine s'appelle le néphron. On décrit l'urine primaire et l'urine secondaire. La primaire correspond aux liquides et au plasma provenant du sang, filtrés par le glomérule dans la capsule glomérulaire. Cette urine passe ensuite dans le tubule rénal qui fait suite au glomérule. Il est composé dans l'ordre d'un tube contourné proximal, de l'anse de Henlé avec sa portion ascendante et descendante, d'un tube contourné distal et d'un tube collecteur. A travers ce tubule se forme l'urine secondaire dite définitive par réabsorption des éléments hydro- électrolytiques.

Le bassinnet, appelé aussi cavité pyélique ou pyélon, est une forme d'entonnoir à l'entrée du rein ayant le rôle de collecter l'urine avant qu'elle ne soit drainée vers la vessie puis vers l'uretère.

Le hile rénal est une structure anatomique regroupant plusieurs éléments. Il est composé d'une capsule rénale, d'un parenchyme (divisé en médullaire et cortex

rénal), du sinus du rein qui renferme le pédicule rénal, des vaisseaux lymphatiques, du canal excréteur, du bassinet et de la jonction pyélo-urétérale.

L'urine est donc collectée dans le bassinet puis est excrétée dans les conduits excréteurs appelés uretères, jusqu'à la vessie, plus précisément au trigone vésical (7). La zone de jonction entre le bassinet et les uretères s'appelle la jonction pyélo-urétérale. Elle se situe à hauteur du processus transverse de L2 puis l'uretère descend dans la région lombaire, iliaque et pelvienne. Son chemin croise ensuite les artères iliaques communes à gauche et l'iliaque externe à droite.

Pour finir son parcours, l'urine est ensuite évacuée à travers le conduit d'évacuation appelé l'urètre. Son origine est située au niveau du col de la vessie (8). On lui compte trois portions chez l'homme : l'urètre prostatique, l'urètre membraneux (les deux formant l'urètre postérieur) et l'urètre spongieux (formant l'urètre antérieur, mobile), son trajet est en forme de S d'environ 16 cm. Chez la femme, on note une portion pelvienne et périnéale sur la face antérieure du vagin. Il se différencie de celui de l'homme également par son trajet court (3 à 4 cm de long), plutôt courbe vers le bas et concave en avant.

La vascularisation des reins est assurée de façon terminale par deux artères rénales qui vascularisent également la portion terminale de l'uretère. Leur origine est située sur le bord latéral de l'aorte abdominale à hauteur du corps de L1. En avant et à la même hauteur, deux veines rénales se jettent dans la veine cave inférieure. On retrouve autour de la veine rénale le système lymphatique se drainant dans les nœuds latéro-aortiques. La vascularisation nerveuse est multiple, elle provient de neuro fibres qui elles viennent des nerfs splanchniques, du plexus cœliaque, et des ganglions mésentériques, formant ainsi le plexus rénal droit et gauche.

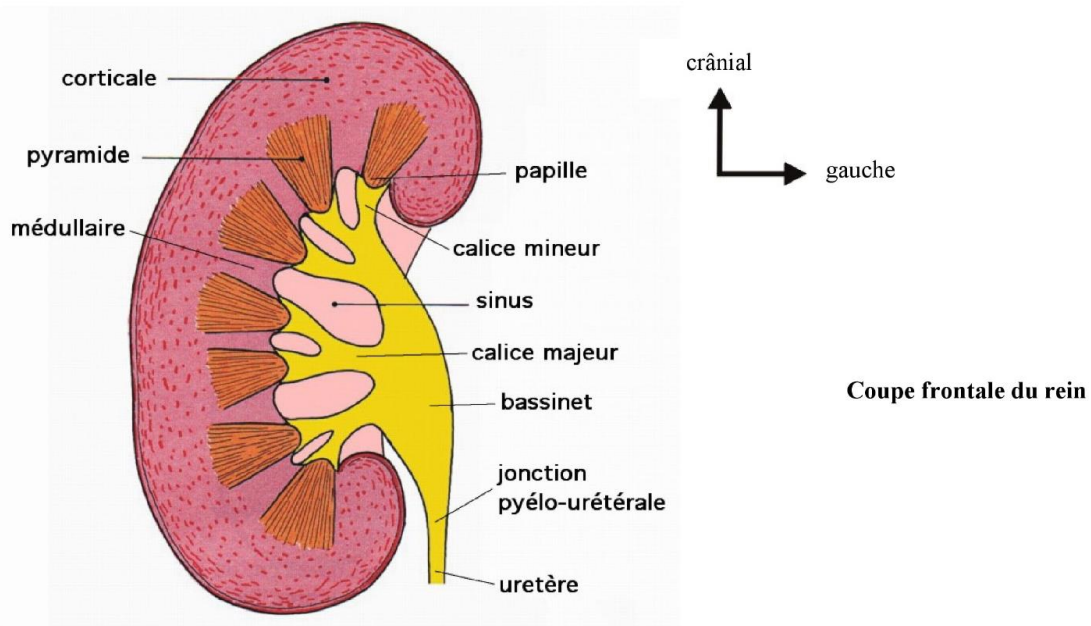


Figure 1 : Coupe frontale d'un rein.

Source : <http://anat-jp.com/PeritoineRetro/Rein/Rein.pdf>

## B. Définitions

A noter, ce travail ne traitera pas les infections urinaires masculines.

### a. La colonisation urinaire :

On parle de colonisation urinaire lorsqu'une bactérie est isolée dans l'urine, qu'il y ait une leucocyturie associée ou non, en l'absence de tout signe fonctionnel urinaire, de fièvre et de syndrome inflammatoire biologique et ce, quel que soit la quantité (sauf chez la femme enceinte où le seuil de significativité est fixé à  $10^5$  UFC/ml sur deux ECBU consécutifs).

### b. La cystite simple et à risque de complication :

La cystite simple repose sur l'association d'un ou de plusieurs signes fonctionnels urinaires (la pollakiurie, les brûlures mictionnelles, les impériosités, les urines malodorantes, troubles) avec une bandelette urinaire retrouvant des nitrites et/ou des leucocytes. Elle se définit par l'absence de fièvre, de douleur lombaire et de syndrome inflammatoire.

Son diagnostic est clinique. Elle se différencie de la cystite à risque de complication, qui, elle, présente au moins un des critères suivants (9) :

- Anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (reflux vésico-urétéral, syndrome de la jonction urétéro-pyélique, polykystose rénale, résidu post mictionnel, antécédents de chirurgie urologique, lithiase ou corps étranger dans les voies urinaires)
- Sexe masculin
- Sujet âgé de plus de 75 ans
- Sujet âgé de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité ((critères de Fried) : amaigrissement récent involontaire, marche lente, faible endurance, faiblesse, asthénie, activité physique réduite)
- Insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Femme enceinte

A noter que selon les dernières recommandations de la SPILF, le diabète ne fait plus parti des facteurs de risques de gravité.

Facteur de risque	Complément d'information
Anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire	Reflux vésico-urétéral, syndrome de la jonction urétéro-pyélique, polykystose rénale, résidu post-mictionnel, antécédent de chirurgie urologique (dont transplantation rénale), tumeur, lithiase ou corps étranger dans les voies urinaires
Sexe masculin	
Sujet âgé de plus de 75 ans	
Sujet de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité (Fried) ci-contre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amaigrissement récent involontaire</li> <li>• Marche lente</li> <li>• Faible endurance</li> <li>• Faiblesse, asthénie</li> <li>• Activité physique réduite</li> </ul>
Immunodépression (critères HAS ci-contre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplanté d'organe solide</li> <li>• Greffé de cellules souches hématopoïétiques</li> <li>• Traitement par immunosuppresseur ou par biothérapie</li> <li>• Traitement par chimiothérapie anti-cancéreuse dans les 6 mois précédents</li> <li>• Déficit immunitaire héréditaire</li> <li>• VIH avec un nombre de CD4 &lt; 200 /mm<sup>3</sup></li> </ul>
Insuffisance rénale chronique sévère	Débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Femme enceinte	

N.B. : le diabète a été retiré des facteurs de risque de complication dans ces dernières recommandations de la SPILF. En effet, bien que tous les types d'IU semblent plus fréquents chez les patients diabétiques, la littérature est discordante quant à l'impact du diabète sur la gravité des IU. La plupart des recommandations d'autres pays gardent cependant fréquemment le diabète comme facteur de risque de complication ou de gravité.

Figure 2 : facteurs de risque de complication des infections urinaires.

Source : Collège universitaire des enseignants de Néphrologie (2018). Les infections urinaires de l'adulte et de l'enfant. Dans Néphrologie (8ème édition, p339). Edition Ellipses.

### c. La cystite aigue récidivante :

Les cystites aigues récidivantes sont définies par quatre épisodes ou plus de cystite en moins de douze mois.

### d. La pyélonéphrite :

La pyélonéphrite est un terme médical associant deux diagnostics : la pyélite et la néphrite (10). Ce sont deux infections bactériennes survenant au niveau des reins.

Comme son nom l'indique, la pyélite touche le pyélon c'est-à-dire le bassinet, tandis que la néphrite touche le parenchyme rénal, ces deux structures jouant un rôle dans l'excrétion urinaire. Une autre définition du collège de maladie infectieuse, définit la pyélonéphrite aiguë comme « un état inflammatoire transitoire d'origine infectieuse, atteignant le rein et sa voie excrétrice, responsable d'un œdème, d'un afflux leucocytaire et d'une ischémie localisée du parenchyme rénal. » (11).

On différencie plusieurs types de pyélonéphrite : aiguë, chronique, simple, à risque de complication, grave.

### **1. Pyélonéphrite aiguë simple :**

Elle peut être communautaire c'est-à-dire causée par des germes plutôt communs que nous verrons par la suite, ou nosocomiales causée par des germes intra hospitaliers.

### **2. Pyélonéphrite aiguë simple, à risque de complications sans critères de gravité :**

On retrouve les mêmes facteurs de risque de complications que ceux de la cystite.

### **3. Pyélonéphrite aiguë grave :**

Sont définis comme signe de gravité la présence d'un sepsis, d'un choc septique, la nécessité d'un drainage chirurgical ou interventionnel avec risque de décharge bactérienne sur une rétention purulente de lithiase, un abcès ou une pyélonéphrite emphysémateuse (toutes ces complications seront définies par la suite).

Du fait de leur impact important sur le choix de l'antibiothérapie probabiliste, l'enjeu est d'identifier s'il existe ou non un risque d'infection urinaire (IU) à entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi.

Depuis 2016, de nouvelles définitions concernant le sepsis existent, elles ont été mises à jour par « *the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* ».

Un nouveau score est également décrit, le quick SOFA (qSOFA) illustré sur la figure 3, permettant d'identifier parmi les patients ayant une infection ceux à risque de développer un sepsis (qSOFA à 2 ou 3). Il regroupe trois critères qui sont une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22 par minute, une altération de la conscience et une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mmHg. Chaque item rapporte un point. Un score supérieur ou égal à 2 reflète une mortalité de 10% chez une population suspecte d'infection.

Le sepsis est donc défini par la « présence (ou forte suspicion) d'une infection compliquée de défaillances d'organes telles que mesurées par un *Score Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)* supérieur à 2 » (12). En revanche selon la *Surviving Sepsis Campaign* de 2021 (13), il est déconseillé d'utiliser ce score comme outil unique de dépistage d'un sepsis, insuffisant à lui seul pour définir un sepsis. Le contexte et la clinique du patient sont à prendre en compte également.

Le choc septique est lui défini par la « présence d'un sepsis compliqué d'une défaillance hémodynamique nécessitant un traitement vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne au moins égale à 65 mmHg et une concentration artérielle de lactate supérieure à 2 mmol/L (témoin d'un déséquilibre entre l'apport et le besoin en oxygène) ». Sa mortalité hospitalière est proche de 40%.

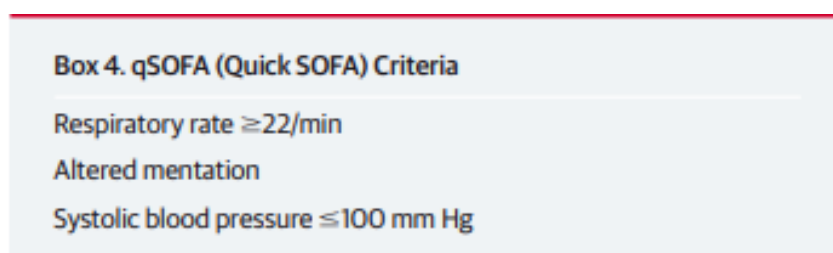


Figure 3 : Score de qSOFA

Source: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

#### **4. Pyélonéphrite chronique**

La pyélonéphrite chronique est une néphrite tubulo-interstitielle d'origine infectieuse survenant dans un contexte d'anomalies des voies urinaires (structurelles ou par obstacle), fréquemment liées à des infections répétées sur calcul (14). Elle mène à une destruction du parenchyme rénal en regard du calice concerné avec installation d'une insuffisance rénale.

#### **5. Diagnostic de pyélonéphrite aiguë :**

Le diagnostic initial de pyélonéphrite aiguë se fait de manière clinique. Il est confirmé par la réalisation d'une bandelette urinaire puis de façon formelle rétrospectivement par un ECBU retrouvant une bactériurie significative.

Le tableau de PNA regroupe les signes cliniques suivants : un début brutal, une fièvre élevée (supérieure à 38,5°C), une douleur lombaire plutôt unilatérale localisée, spontanée ou déclenchée par la percussion de la fosse lombaire (signe de Giordano évocateur de pyélonéphrite aiguë (15)), avec parfois une irradiation vers les organes génitaux externes. Des signes fonctionnels urinaires, (tels qu'une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, des urines malodorantes ou une hématurie) peuvent y être associés parfois, de manière inconstante.

A noter, chez les personnes âgées ou diabétiques une pyélonéphrite peut s'exprimer par une fièvre isolée.

#### **6. Outils diagnostiques pour la pyélonéphrite aiguë :**

##### *i. Bandelette urinaire :*

Il s'agit d'une bandelette comportant plusieurs carrés de papier buvard, imprégnés de réactifs, changeant de couleur en fonction de la présence de certains composants dans l'urine. La réalisation d'une bandelette urinaire ne nécessite pas de conditions d'asepsie stricte (9).



Ces bandelettes détectent :

- Une enzyme : la leucocyte estérase produite par les polynucléaires neutrophiles présents dans l'urine. Le seuil de sensibilité est de  $10^4$  leucocytes/ml.
- Les nitrites : témoignant de la présence de bactéries, essentiellement les entérobactéries qui expriment une nitrate réductase capable de transformer les nitrates en nitrites. Les nitrites peuvent être absents en cas de faible bactériurie puisque le seuil de détection est assez élevé à  $10^5$  unités formant colonie (UFC) ml.

La bandelette urinaire a une très bonne valeur prédictive négative (>95% en l'absence d'immunodépression) chez la femme (16). Elle est dite négative si elle ne montre ni leucocytes ni nitrites, et élimine le diagnostic.

Elle est donc positive si elle détecte des nitrites et/ou des leucocytes. Chez la femme symptomatique, une BU positive suffit pour confirmer le diagnostic.

Il existe des causes de faux négatifs. L'absence de nitrites peut être expliquée par la présence de bactéries n'exprimant pas de nitrate réductase *comme Staphylococcus saprophyticus*, les streptocoques et entérocoques, *Acinetobacter*, ou par une faible bactériurie, un pH urinaire acide, la prise de diurétiques entraînant des urines diluées, les infections masculines. L'absence de leucocytes, elle, peut se retrouver dans le cas d'immunodépression, de neutropénie ou d'infections urinaires masculines.

ii. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :

Le but de cet examen est de recueillir de l'urine vésicale donc terminale, normalement stérile, en essayant de limiter sa contamination lors de la miction par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale. Un nettoyage antiseptique du méat urinaire est nécessaire.

Le résultat de l'ECBU comporte le nombre de leucocytes ou d'hématies par ml ou mm<sup>3</sup> aussi appelé le sédiment urinaire, et la leucocyturie qui est considérée significative lorsqu'elle est supérieure ou égale à 10<sup>4</sup>/ml (ou 10/mm<sup>3</sup>).

L'analyse bactériologique comporte deux étapes.

La première est un examen microscopique direct urinaire après coloration de Gram. Le seuil de détection des bactéries par l'examen direct est élevé de l'ordre de 10<sup>5</sup> UFC/ml. Un examen direct négatif n'élimine donc pas le diagnostic.

La deuxième étape consiste en une mise en culture de l'urine, l'analyse inclut l'identification et le compte des bactéries présentes dans l'urine.

L'identification bactérienne est ensuite systématiquement couplée à un antibiogramme lorsqu'une bactérie considérée comme dominante a été identifiée (les flores polymicrobiennes reflètent une contamination de l'ECBU) et qu'elle est potentiellement uropathogène (les bactéries commensales de la peau ou de la flore vaginale de type bacille à Gram positif de Doderlein ne font pas l'objet d'antibiogramme) (17).

L'antibiogramme est un test in vitro, de sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques par une technique de diffusion sur milieux gélosés (18). Il apporte une orientation dans le choix d'un antibiotique pour traiter une infection bactérienne, pour exploiter les données de surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques. Un inoculum standardisé de bactéries est tamponné sur la surface d'une boîte de gélose. Des disques de papier filtre imprégnés d'agents antimicrobiens sont disposés sur la gélose. Après 1 à 18h d'incubation, le diamètre de la zone d'inhibition est mesuré autour de chaque disque de papier filtre. On obtient un rapport qualitatif de « sensible à faible dose, sensible à forte dose ou résistant ».

On détermine ainsi la concentration minimale inhibitrice (CMI) représentant la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la croissance bactérienne.

Le résultat final de l'ECBU est disponible en général en 24 à 48h, en fonction des laboratoires.

Pour l'ECBU, les seuils de bactériurie significative dépendent du sexe, de l'espèce bactérienne et de la situation clinique. Chez la femme symptomatique, le seuil est à

10<sup>3</sup> UFC/ml pour des souches d'*E. Coli* ou de *S. Saprophyticus*, il est à 10<sup>4</sup> UFC/ml pour les autres bactéries (figure 3).

Situation clinique	Seuil
Recueil urinaire directement dans la vessie ou le bassinnet*	10 <sup>2</sup> UFC/ml
<b>Miction spontanée chez l'homme quelle que soit la bactérie</b>	<b>10<sup>3</sup> UFC/ml</b>
<b>Miction spontanée chez la femme, isolement d'<i>E. coli</i> ou de <i>S. Saprophyticus</i></b>	
Miction spontanée chez la femme, autres bactéries	10 <sup>4</sup> UFC/ml
Bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte	10 <sup>5</sup> UFC/ml
Recueil urinaire sur sonde vésicale	

\* recueil urinaire par sondage aller-retour, ponction sus-pubienne, ou ponction pyélique. Dans ces cas, toute bactériurie doit être considérée comme significative. Le seuil de détection des laboratoires de microbiologie est habituellement de 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> UFC/ml.

Figure 3 : Seuils de bactériurie significative selon le contexte clinique.

Source : Collège universitaire des enseignants de Néphrologie (2018). Les infections urinaires de l'adulte et de l'enfant. Dans Néphrologie p339. Edition Ellipses

Cependant, il arrive qu'une leucocyturie soit retrouvée sans aucune identification de bactérie. Les causes sont diverses :

- Infectieuses comme les bactéries non détectées par les techniques de culture habituelles ; les Mycobactéries du complexe *Tuberculosis* qui nécessitent un milieu de composition spéciale pour être cultivées ; les *Chlamydiae Trachomatis* et les *Mycoplasma Hominis* qui sont des bactéries intracellulaires ne poussant pas dans les milieux acellulaires ; les prélèvements réalisés après la prise d'antibiothérapie (l'infection est dite alors « décapitée »).
- Non infectieuses comme la contamination urinaire par des leucocytes vaginaux ; les néphropathies interstitielles ; les tumeurs urothéliales ; les cystites non infectieuses (calculs, cystite radique, cystite interstitielle) ou les néo-vessies iléales ou coliques.

iii. Biologie sanguine :

Elle n'est pas systématique d'après les recommandations HAS sur la prise en charge d'une pyélonéphrite aigue simple (19). Toujours est-il qu'en présence d'une PNA, une élévation de la protéine C réactive et une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles est observée sur la numération de formule sanguine (NFS).

Il est aussi recommandé devant les tableaux de pyélonéphrite aiguë à risque de complication, ou compliquée, de rechercher une insuffisance rénale aiguë selon la classification de KDIGO en dosant la créatinine ainsi que sa clairance et en surveillant la diurèse (20).

Stade	Selon créatinine sérique/TFG	Selon diurèse
<b>KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)</b>		
1	Augmentation créatinine sérique 1,5-1,9 x la valeur de base sur 1-7 jours ou augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ( $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ) sur 48 heures	< 0,5 ml/kg/heure sur 6-12 heures
2	Augmentation créatinine sérique 2-2,9 x la valeur de base	<0,5 ml/kg/heure sur > 12 heures
3	Augmentation de 3 x la valeur de base ou augmentation de la créatinine sérique > 354 $\mu\text{mol/l}$ ou dialyse	< 0,3 ml/kg/heure pendant > 24 heures ou anurie sur > 12 heures

Figure 4 : Classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Source : Insuffisance rénale aigue en 2017 : prise en charge dans un hôpital non universitaire : un exemple de collaboration interprofessionnelle.

iv. Echographie rénale et des voies urinaires :

Le but de l'échographie est de rechercher un complication (abcès), un obstacle sur les voies urinaires, et d'éliminer un diagnostic différentiel (21).

Elle est très souvent normale, sa sensibilité est faible. Les critères échographiques de pyélonéphrite aiguë (22) sont :

- Des signes de néphrite avec une néphromégalie définie comme une augmentation de volume aux dépens des 2 diamètres du rein, ou une altération focale de l'échogénicité (foyer parenchymateux hypoéchogènes ou hyperéchogènes, arrondis, triangulaires ou en bandes, donnant un aspect strié, corticaux, médullaires ou cortico-médullaires) ou également une hypovascularisation en mode doppler couleur.
- Des signes de pyélite avec un épaississement des parois pyéliques plutôt aspécifique, traduisant une inflammation ou une dilatation pyélique intermittente ou résolutive (reflux, post-opératoire...) ou une infiltration et épaississement de la graisse sinusale.
- Des signes de complications comme une obstruction des voies urinaires, un abcès rénal, un phlegmon péri néphrétique.

Par ailleurs, un foyer de PNA peut prendre un aspect pseudo-tumoral. Il faut savoir contrôler l'échographie rénale en cas de doute.

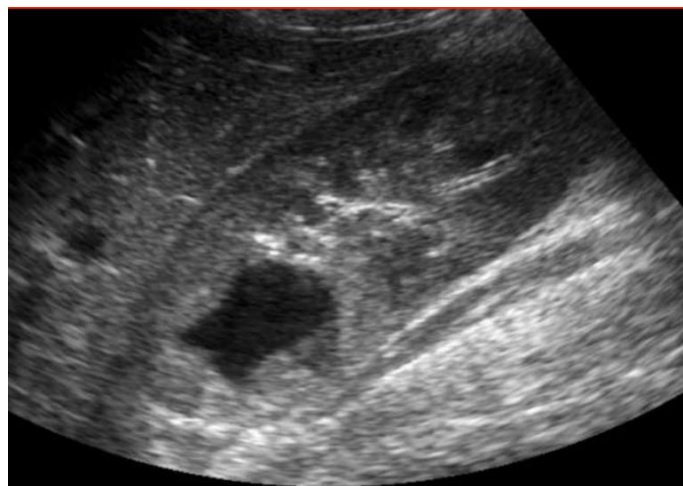


Figure 5 : Altération focale de l'échogénicité au cours d'une pyélonéphrite aigue.

Source : OnclePaul.net « REIN INFECTIEUX ».

v. Scanner :

Le scanner est l'examen le plus sensible à l'heure actuelle pour le diagnostic de pyélonéphrite aiguë, l'examen scannographique multiphasique est la référence.

On peut observer des signes directs comme par exemple une atteinte uni ou bilatérale segmentaire, multifocale ou diffuse à forme radiaire (illustré sur la figure 6) de la papille au cortex triangulaire, à base corticale ou en bande de délimitation très nette, avec un rehaussement différé (23).

Les signes indirects sont marqués par une augmentation de la taille du rein ; une infiltration péri rénale ; un épaissement du fascia de Gérota (séparant la graisse péri-néphrique de la graisse para-néphrique) ; des contours rénaux flous et des parois excrétrices ; l'absence de plage de densité hydrique avant injection ; présence de masse ; la formation d'un abcès rénal.

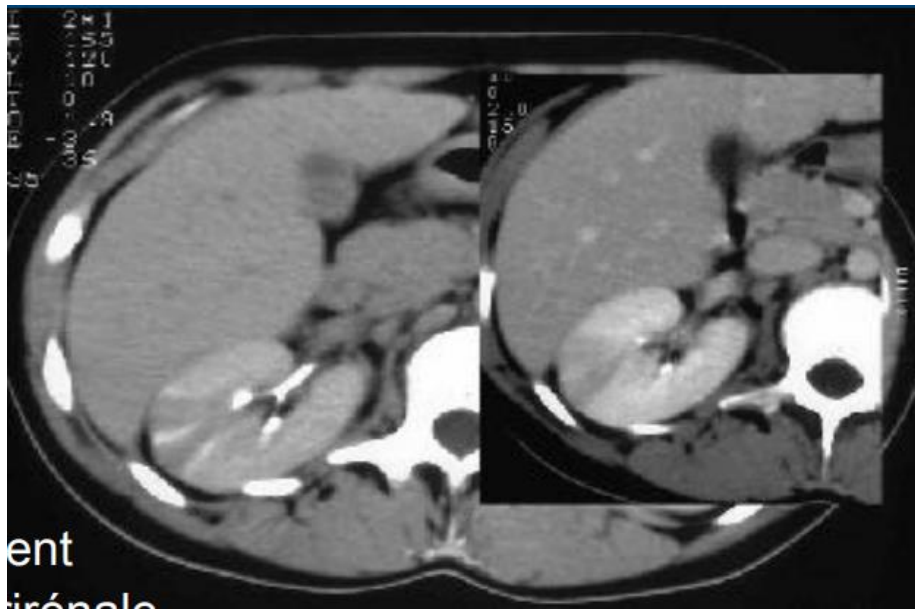
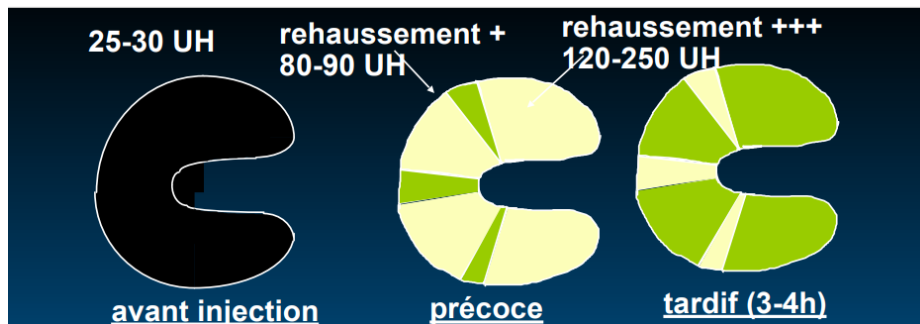


Figure 6 et 7 : Illustration de l'image à forme radiaire.

Source : Schouman-Claeys, « Appareil urinaire/génital masculin ».

### C. Souches bactériennes :

Différents micro-organismes peuvent être responsables d'infections urinaires. Il existe quatre grandes familles de germes uropathogènes représentées dans la figure 8 (17):

- Le groupe I rassemble *E. Coli* et *S. Saprophyticus*.
- Le groupe II rassemble les autres entérobactéries, les entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *C. seminale*, *P. aeruginosa*, et *S. Aureus*

- Le groupe III lui rassemble des grams positifs, ainsi que d'autres grams négatifs comme *Acinetobacter spp*, *S. maltophilia*, *Candida spp*
- Et le groupe IV regroupe des germes de contamination probable. A noter pour les lactobacilles, seul *Lactobacillus Delbruecki* est uropathogène.

Groupe	Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>E. coli</i></li> <li>▪ <i>S. saprophyticus</i></li> </ul>	10 <sup>3</sup> UFC/mL	Homme Femme
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autres enterobactéries</li> <li>▪ Entérocoques</li> <li>▪ <i>Corynebacterium urealyticum</i>,</li> <li>▪ <i>C. seminale</i></li> <li>▪ <i>P. aeruginosa</i></li> <li>▪ <i>S. aureus</i></li> </ul>	10 <sup>3</sup> UFC/mL	Homme
		10 <sup>4</sup> UFC/mL en culture monomicrobienne	Femme
3	<p><b>Bactéries Gram positif :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>S. agalactiae</i></li> <li>▪ SCN autres que <i>S. saprophyticus</i></li> <li>▪ <i>Aerococcus sp</i></li> <li>▪ <i>Actinobaculum schaalii</i></li> <li>▪ <i>Alloscardovia sp</i></li> <li>▪ <i>Lactobacillus delbrueckii</i></li> </ul> <p><b>Bactéries Gram négatif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Acinetobacter spp.</i></li> <li>▪ <i>S. maltophilia</i></li> <li>▪ autres <i>Pseudomonaceae</i></li> </ul> <p><i>Candida spp.</i></p>	10 <sup>5</sup> UFC/mL	Homme Femme
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lactobacilles (autres que <i>Lactobacillus delbrueckii</i>)</li> <li>▪ Streptocoques α-hémolytiques</li> <li>▪ <i>Gardnerella vaginalis</i></li> <li>▪ <i>Bifidobacterium spp.</i></li> <li>▪ Corynébactéries (autres que <i>C. urealyticum</i> ou <i>seminale</i>)</li> </ul>	Pas de seuil  Contaminants probables  A contrôler	Homme Femme

Figure 8 : groupes d'espèces uropathogènes et seuil de bactériurie significative.

Source : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / EUCAST - Recommandations 2022



Les Bacilles à Gram négatif de la famille des entérobactéries restent de loin les plus courantes.

Parmi les entérobactéries, la plus fréquente, *Escherichia Coli* était responsable de 50 à 90% de toutes les infections urinaires, suivi par *Proteus mirabilis* retenue pour 10% des cas communautaires, puis *Klebsiella pneumoniae* (9). La liste est exhaustive et ne s'arrête pas à ces trois dernières espèces, on note également la présence :

- De *Staphylococcus saprophyticus* (3 à 7% en ville) plutôt chez les femmes jeunes après un rapport sexuel.
- Des entérocoques (en association avec les entérobactéries sans être forcément pathogènes).
- De *Pseudomonas Aeruginosa*, *Serratia marcesens* (responsable d'infections hospitalières appelées nosocomiales plutôt dans un contexte de sonde à demeure ou chez des patients diabétiques, immunodéprimés).
- De staphylocoque doré, responsable de tableau de septicémie intra hospitalière.
- Du microorganisme de la tuberculose pouvant également donner des tableaux exceptionnels de tuberculose urinaire chez des patients migrants.
- Enfin, de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* responsables d'infections urinaires hospitalières dans un contexte de sonde urinaire à demeure, après une antibiothérapie à large spectre ou chez des patients diabétiques.

D'après des données de 2015 (figure 9) (24), les germes les plus fréquents pour les infections urinaires non compliquées étaient *E.Coli uropathogène* (UPEC, 75%), *K. pneumoniae* (6%), *S. Saprophyticus* (6%), *Enterococcus spp* (5%), *Streptococcus groupe B* (GBS, 3%), *Proteus mirabilis* (2%), *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *Candida spp* (1% par germe).

Pour les infections urinaires compliquées, on retrouvait quelques modifications en termes de prévalence, le germe le plus fréquent restait *E. Coli* (UPEC, 65%), suivi par *Enterococcus spp* (11%), *K. pneumoniae* (8%), *Candida spp* (7%), *S. aureus* (3%), *Streptocoque groupe B*, *P. mirabilis*, et *P. aeruginosa* (tous 2%).

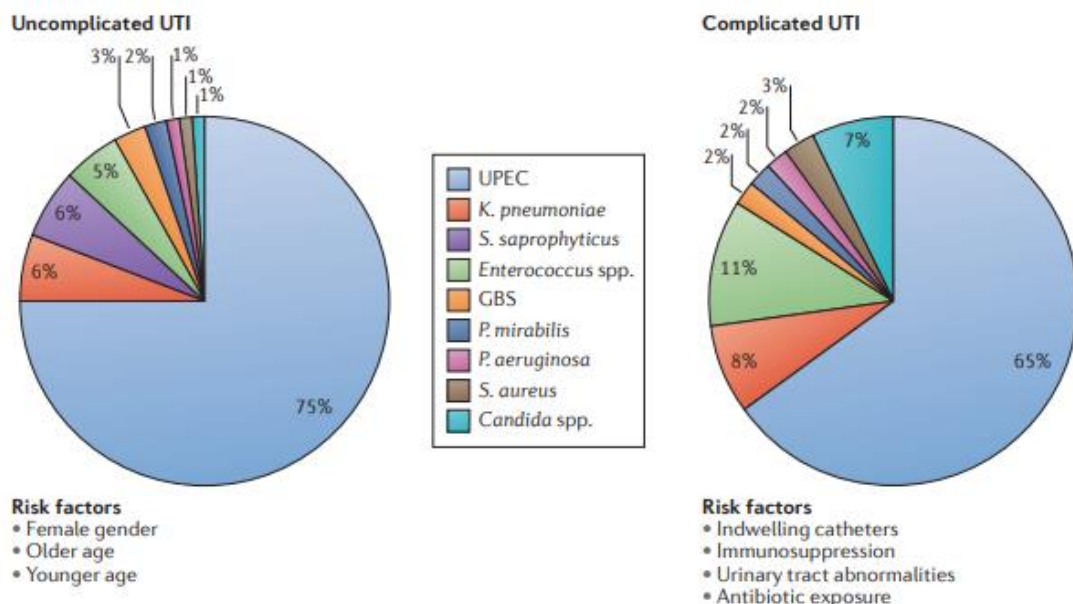


Figure 9 : Epidémiologie des infections urinaires.

Source : Flores-Mireles et al., « Urinary Tract Infections »

## D. Physiopathologie :

L'arbre urinaire est physiologiquement stérile jusqu'à l'urètre distal qui est colonisé par la flore génitale, cutanée ou digestive (25). L'infection des voies urinaires se fait dans 97% des cas par voie ascendante, par l'urètre puis le passage à l'uretère peut être favorisé par des reflux intermittents secondaires à l'inflammation vésicale ou à la progression bactérienne rétrograde par adhérence à la muqueuse.

Il existe au contraire des facteurs favorisant la prolifération des bactéries :

- La stase urinaire engendrée par des mictions peu fréquentes ou incomplètes provoquant des résidus post mictionnels, les boissons insuffisantes, la grossesse, des lithiases, la présence d'une tumeur, ou certaines malformations (reflux vésico urétéral).
- Un corps étranger sur les voies urinaires ou intra vésical comme un calcul ou une sonde.

- Une glycosurie, c'est-à-dire la présence de glucose dans l'urine plutôt chez les femmes enceintes.
- La présence de facteurs de virulence qui sont spécifiques des bactéries uropathogènes.
- Les lésions muqueuses du tractus urinaire favorisant la fixation du germe et sa croissance.
- La prédisposition génétique, la nature et le nombre de récepteurs d'adhésines bactériennes présents sur la surface des muqueuses varient d'une personne à l'autre.

D'autres facteurs sont pourvoyeurs de colonisation des urines :

- L'anatomie féminine favorise la colonisation. Effectivement, le méat urétral est à proximité de l'anus et du vagin favorisant les phénomènes de colonisation, l'urètre est plus court que chez l'homme, cela facilite le trajet des bactéries pour atteindre la vessie. Le pH vaginal chez la femme enceinte et ménopausée est moins acide, ce qui favorise la colonisation du vagin par des bactéries de la flore intestinale (*E.Coli* ou autres entérobactéries), entraînant la progression des germes vers le méat urétral.
- Les rapports sexuels entraînent la colonisation de l'urètre par le même mécanisme.

De façon physiologique, nous disposons de mécanismes de protection permettant d'éliminer les agents infectieux. Toute infection s'explique par une défaillance d'un de ces mécanismes, ou bien par l'introduction d'un agent infectieux capable d'y résister (le plus souvent une bactérie) (26). Ces mécanismes de protection sont multiples, tels que la vidange urinaire, l'exfoliation des cellules urothéliales infectées, le pH urinaire bas (4,5 à 6).

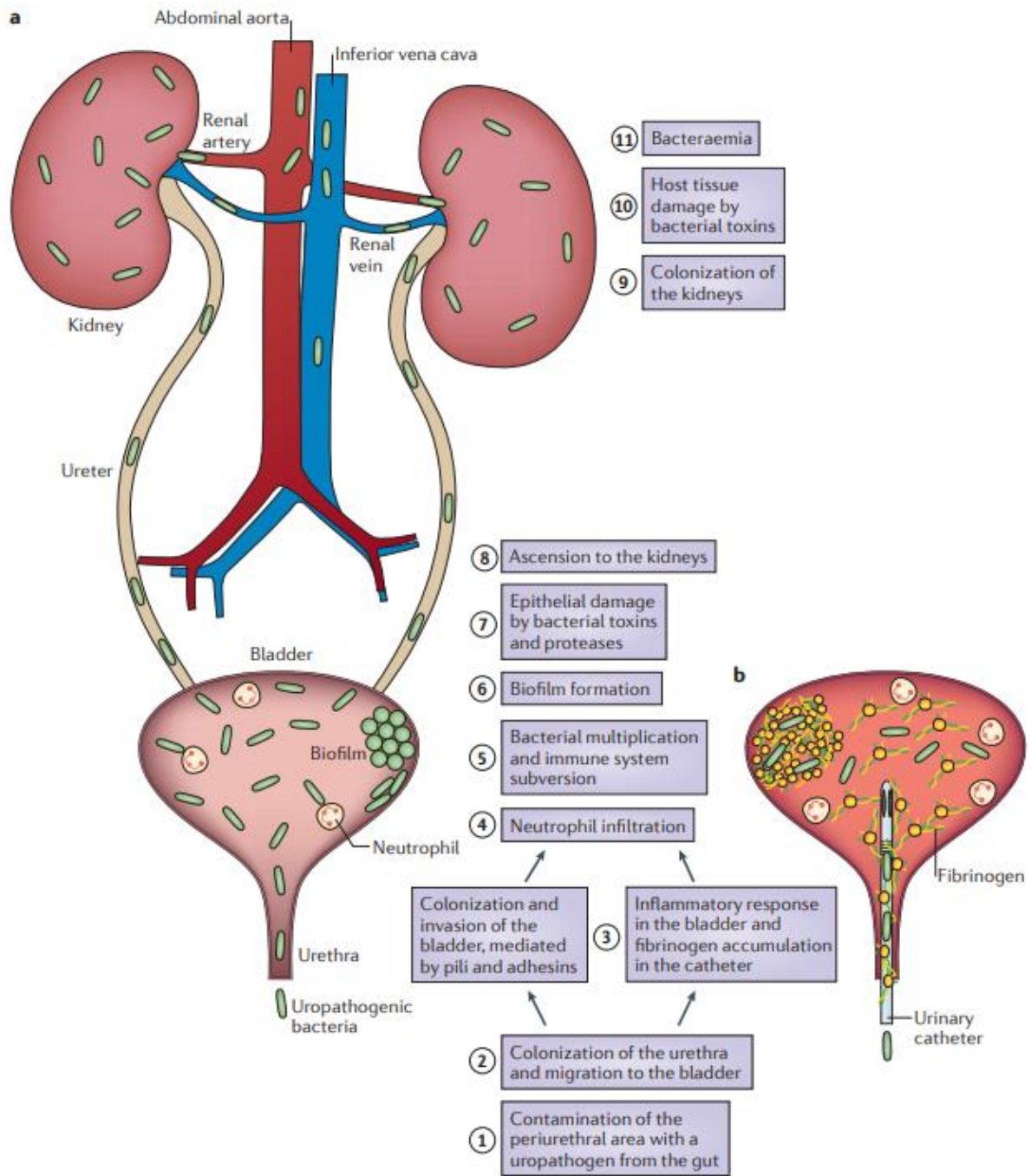


Figure 10 : physiopathologie des infections urinaires non compliquées (a), et compliquées (b)

Source : Flores-Mireles et al., « Urinary Tract Infections »

Il existe une physiopathologie commune pour les infections urinaires non compliquées et compliquées, celle-ci est illustrée sur la figure 9, mais il existe également des mécanismes d'invasion bactérienne propre à chaque germe.

**a. Physiopathologie commune des infections urinaires non compliquées :**

Elles débutent par la contamination de l'urètre par les germes uropathogènes qui résident dans les intestins (étape 1 sur la figure 10). On observe ensuite la migration de ces germes au niveau de la paroi vésicale grâce à des adhésines exprimées par ces derniers, leur permettant l'invasion et la colonisation des cellules urothéliales (étape 2 et 3 de la figure 10). S'en suit une réaction inflammatoire au niveau de la vessie, avec l'apparition de polynucléaires neutrophiles (étape 4), les bactéries uropathogènes étant capable par des mécanismes que l'on verra par la suite d'échapper à la réponse immunitaire et de se multiplier (étape 5 et 6). Pendant leur parcours, les germes produisent des toxines et protéases induisant des lésions vésicales. Ils libèrent des nutriments leur permettant de survivre dans ce milieu, de poursuivre leur multiplication et de coloniser les voies urinaires jusqu'au rein (étape 7, 8, 9 et 10). Si l'infection n'est pas traitée, les cellules tubulaires rénales sont détruites, la barrière épithéliale également, permettant une dissémination des germes dans la circulation sanguine et aboutissant à une bactériémie (étape 11).

**b. Physiopathologie commune des infections urinaires compliquées :**

Elle est la même que lors des infections urinaires non compliquées, cependant le terrain (comme la présence d'une sonde urinaire sur la figure 10), entraîne la formation de fibrinogène, élément induisant un environnement idéal pour l'adhérence bactérienne, la multiplication des germes et la poursuite de l'installation de l'infection.

### **c. Facteurs de virulence d'*Escherichia Coli* :**

*E. Coli* appartient à la famille des entérobactéries, c'est un bacille gram négatif. Elle fait partie des entérobactéries du groupe I sensible naturellement à l'amoxicilline.

Même s'il existe des inhibiteurs de l'adhésion bactérienne (par exemple la glycoprotéine de *Tamm-Horsfall* sécrétée par le rein et présente dans les urines empêchant certaines souches d'*E. Coli* d'adhérer à la surface de l'épithélium), ces entérobactéries possèdent tout de même des facteurs dits de virulence leur permettant d'échapper à ces mécanismes.

Ces germes possèdent des gènes acquis codant pour des fimbriae (26) (24), leur permettant de se fixer spécifiquement à des récepteurs des cellules urothéliales. Elles sont de deux sortes, les fimbriae de type 1 (entraînant plutôt des cystites) et de type P (plutôt des pyélonéphrites).

*E. Coli* possède également plusieurs sidérophores (27). Un sidérophore est un chélateur de fer, sécrété par des micro-organismes (*E. Coli* en autre) leur permettant d'obtenir du fer, essentiel à leur croissance. L'interaction entre les fimbriae type P et les cellules épithéliales urinaires induit la transcription des gènes impliqués dans l'acquisition du fer renforçant d'avantage la fixation des germes.

D'autres mécanismes sont propres à *E. Coli*, comme la production de toxines appelées hémolysines détruisant les cellules rénales, ou l'inhibition de la phagocytose par sa capsule, ou enfin la présence de flagelle participant à la colonisation de l'appareil urinaire.

Pour terminer, *E. Coli*, comme plusieurs autres germes, a la capacité de produire un biofilm tapissant la paroi vésicale, empêchant l'action des antibiotiques, inhibant la réponse du système immunitaire, permettant ainsi aux germes de poursuivre leur mécanisme de dissémination.

**c. Facteurs de virulence de *Proteus mirabilis* :**

La particularité de ce germe bacille gram négatif, appartenant également aux entérobactéries du groupe I, est sa production d'uréase (28). Celle-ci permet de métaboliser l'urée en ion ammonium amenant à une alcalinisation du pH. L'alcalinisation favorise la précipitation d'ions solubles  $Mg^{2+}$  et  $Ca^{2+}$  en cristaux de phosphates ammoniaco-magnésien et de calcium (respectivement cristaux de struvite et de carbapatite) ; les cristaux s'agrègent en calculs responsables d'une stase rénale. La découverte d'une lithiase à struvite est presque toujours en rapport avec une infection urinaire due à ce germe uréolytique.

*P. Mirabilis* possède également un flagelle et la capacité de produire un biofilm.

**d. Facteurs de virulence de *Klebsiella pneumoniae* :**

C'est une bactérie de la famille des bacilles gram négatifs, que l'on retrouve dans le tractus gastro intestinal et le nasopharynx. Elle fait partie des entérobactéries du groupe II, et possède une pénicillinase chromosomique la rendant résistante naturellement à l'amoxicilline, mais sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique et aux céphalosporines (en l'absence de résistance acquise). Elle détient plusieurs facteurs de virulence, certains communs à d'autres entérobactéries : la présence d'adhésine pour adhérer à l'urothélium et de plasmide permettant de synthétiser une capsule formée de polysaccharides (29). Cette capsule protège le germe de la réponse immunitaire puisqu'elle empêche sa reconnaissance par les cellules de l'hôte. Elle possède également des sidérophores et la capacité de produire un biofilm renforçant l'adhérence bactérienne.

A noter, il existe un troisième groupe d'entérobactéries regroupant : *Enterobacter Morganella*, *Serratia*, *Provicendia*, qui eux possèdent une céphalosporinase chromosomique les rendant résistants aux C1G, C2G, à l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, mais sensibles aux C3G.

## E. Antibiothérapie

### a. Les fluoroquinolones :

#### 1. *Différentes classes :*

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse, dérivés de leur chef de file : l'acide nalidixique. C'est la première quinolone découverte en 1958 puis utilisée en 1962 essentiellement pour traiter les infections urinaires, du fait de son spectre étroit. Elle a ensuite été remplacée par les fluoroquinolones (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, moxifloxacine), du fait de l'ajout d'un atome fluor dans leur structure chimique (30). Les fluoroquinolones sont des molécules 100 fois plus actives que l'acide nalidixique (31).

La famille des fluoroquinolones se divise en quatre générations :

- 1<sup>ère</sup> génération de fluoroquinolones apparues en 1960 : Acide nalidixique, des quinolones, (Negram®, Negram Forte®), acide pipédimique (Pipram®, Pipram Forte®), acide oxolinique, Fluméquine, Cinoxacin.
- 2<sup>ème</sup> génération d'apparition plus tardive en 1980 : Norfloxacine (Noroxine®), Ciprofloxacine (Ciflox®, Cipro®), Ofloxacine (Oflocet®, Monoflocet®), Loméfloxacine (Logiflox®, Décalogiflox®), Péfloxacine (Péflacine®), Enoxacin (Enoxor®)
- 3<sup>ème</sup> génération : Lévofloxacine (Tavanic®), Sparfloxacine (Zagam®), Grépafoxacine, Gatifloxacine
- 4<sup>ème</sup> génération : Trovafoxacine (Trovan®), Moxifloxacine (Izilox®), Gémifloxacine (Factive®), Sitafoxacine, Clinafoxacine.

#### 2. *Spectre*

La première génération incluant uniquement des acides, a une distribution de type extracellulaire et diffuse seulement à de faible taux dans les tissus et organes



richement vascularisés, notamment le rein. C'est pourquoi elle couvre de façon limitée les entérobactéries de la famille des bacilles gram négatifs (32).

Les fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération, et d'autant plus celles de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, par leur atome fluor et leur caractère amphotère (se comportant à la fois comme un acide et une base) ont une répartition dans l'organisme plus large et plus homogène, voire intracellulaire (concentration tissulaire au moins deux fois supérieures aux concentrations plasmatiques). Elles ont une meilleure concentration sérique et tissulaire, ce qui élargit leur indication et leur spectre.

La deuxième génération couvre donc un spectre élargi aux entérobactéries, ainsi qu'à *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Vibrio cholerae*, quelques bactéries gram positives telles que *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus coagulase négative*, *Mycobacter tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, et aux pathogènes intra cellulaires tels que *Mycoplasma spp* entre autres.

La troisième génération couvre un large spectre ; soit les bactéries précédentes ainsi que des bactéries à gram positives telles que *streptococcus pneumoniae*, *streptococcus spp*, et des germes anaérobies responsable de pneumonies atypiques.

### 3. Mécanismes d'action :

Les fluoroquinolones inhibent spécifiquement la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes : l'ADN gyrase (ou topoisomérase II) et les topoisomérases IV (33).

L'inhibition de l'action de l'ADN gyrase permet un mauvais enroulement de la molécule d'ADN bactérien au moment de la réplication plutôt chez les bactéries gram négatives, tandis que l'inhibition de la topoisomérase IV détache les structures de l'ADN nouvellement synthétisé plutôt chez les bactéries gram positives.

#### 4. Mécanismes de résistance :

Quatre principaux mécanismes sont décrits dans la littérature (33):

- La mutation de la cible, c'est-à-dire des deux enzymes décrites précédemment : *DNA gyrase et topoisomérase II* (plutôt pour les bactéries gram négatives) ou *topoisomérase IV* (plutôt pour les bactéries gram positives). C'est le mécanisme le plus fréquent et le mieux connu, ces mutations peuvent se cumuler et aboutir à une résistance de haut niveau.
- L'imperméabilité membranaire due à la mutation d'un gène codant pour une protéine membranaire appelée porine, présente sur la membrane externe des bactéries gram négatives. La mutation de cette protéine ne permet plus à la molécule d'atteindre sa cible intracellulaire.
- La surexpression des pompes à efflux, amenant à un défaut d'accumulation et à une réduction de la concentration d'antibiotique intra bactérien.  
Ces deux derniers mécanismes entraînent une résistance de bas niveau pour les quinolones les plus hydrophiles (ciprofloxacine, norfloxacine). Par ailleurs ils entraînent également une résistance dite croisée à d'autres antibiotiques qui possèdent les mêmes voies de pénétration ou d'efflux (aminosides, bêtalactamines, tétracyclines, chloramphénicol).
- Un quatrième mécanisme décrit pour la première fois par Martinez-Martinez et al. sur une souche de *K.Pneumoniae* en 1998 (34), puis sur *E.Coli* et *E.Cloacae* (31), est la présence d'un support de résistance transférable, non présent dans les précédents mécanismes. Ce plasmide de résistance contient le gène *qnr*, codant pour une protéine de la famille des pentapeptidiques. L'action de ce gène est de protéger la cible des quinolones plus particulièrement l'*ADN gyrase*. C'est un mécanisme dangereux qui confère un bas niveau de résistance, cependant il est difficilement détectable sur l'antibiogramme et peut s'ajouter à la résistance liée aux autres mécanismes décrit précédemment. Il conduit alors

à un développement de nouvelles souches à plus haut niveau de résistance, devenant un réel problème pour la stratégie thérapeutique.

La résistance aux fluoroquinolones est une résistance progressive, graduelle. La ciprofloxacine est la molécule la plus puissante suivie par l'ofloxacine et la lévofloxacine. En effet, pour les entérobactéries, si l'on compare les CMI, pour la ciprofloxacine elle est de 0,06 mg/L (35) (17), alors qu'elle est à 0,25 mg/L et 0,5 mg/L pour l'ofloxacine et la lévofloxacine respectivement. En d'autres termes, une souche est dite sensible à la ciprofloxacine pour des CMI plus basses que les autres molécules, ce qui nous démontre son caractère plus puissant.

Selon les recommandations de 2022 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (17) pour les entérobactéries (sauf *Salmonella*), « toute souche catégorisée résistante à la ciprofloxacine doit être également catégorisée résistante vis-à-vis de toutes les autres fluoroquinolones ; pour les souches non résistantes à la ciprofloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être évaluées ». En revanche, pour l'ofloxacine, si une souche y est résistante, il faut tester la ciprofloxacine car celle-ci peut être sensible.

Par ailleurs, on y retient également que « l'acide nalidixique ou la péfloxacine (molécules de dépistages) peuvent être utilisés pour détecter les bas niveaux de résistances au FQ si le test de dépistage est positif [...] et que les autres fluoroquinolones testées sont catégorisées « sensibles à la posologie standard ». Il n'y a pas lieu de modifier leur catégorisation clinique, mais le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire indiquant la présence d'un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones et le risque de sélection de mutants résistants »

## 5. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

### i. Pharmacocinétique

Leur absorption se fait préférentiellement par voie duodéno-jéjunale. Elles ont une excellente biodisponibilité orale (36). La biodisponibilité étant le pourcentage de la dose d'antibiotique administrée qui passe dans la circulation générale en prenant en

compte sa vitesse. Leur diffusion systémique (os, prostate, tissu mou, système nerveux central, œil...) est très bonne, elles possèdent également un passage transmembranaire permettant d'atteindre des bactéries intracellulaires. Leur élimination est principalement rénale, avec un métabolisme partiel hépatique.

## ii. Pharmacodynamie

C'est une classe d'antibiotique que l'on appelle bactéricide ayant pour but d'éliminer la bactérie, concentration-dépendante. L'activité de l'antibiotique est optimale quand sa concentration est élevée même si cette concentration n'est présente que transitoirement. Il existe alors une persistance de l'effet anti microbien alors que la concentration d'antibiotique est inférieure à la CMI. Ceci permet une administration en seulement une ou deux fois par jour.

Les fluoroquinolones ont donc plusieurs avantages : ils ont une bonne biodisponibilité, (moins pour certaines molécules comme le lomefloxacin ou le norfloxacin), peuvent se prendre par voie orale d'emblée sur un schéma court et ont un moindre effet que les C3G sur la sélection d'E-BLSE.

### 6. *Effets secondaires et contre-indications*

Leurs effets secondaires (37) touchent :

- Le système digestif (6,8% des cas) avec des nausées, vomissements, brûlures épigastriques, crampes abdominales, diarrhées et de rares cas de colite pseudomembraneuse.
- Le système nerveux central (4,7% des cas) avec des convulsions, ataxie, paresthésies, vertiges, tremblements, céphalées puis le système nerveux périphérique avec des neuropathies.
- Le système psychique (2,1%) avec des délires, agitation, anxiété, hallucinations, dépressions, somnolences.
- L'état cutané (2,0%) avec essentiellement une phototoxicité, des rashes cutanés, une urticaire.

- Le système cardiovasculaire (2,0%) avec des troubles du rythme et un allongement du QT, torsade de pointe, anévrisme et dissection aortique.
- Le système rénal et hépatique (4,5%) avec des insuffisances rénales, une cristallurie et troubles hépatobiliaires.
- L'état musculo-squelettique (2,0%) avec des myalgies, arthralgies et surtout des tendinopathies.

Les fluoroquinolones sont contre indiquées chez les insuffisants rénaux (ou modification de posologies), chez les patients aux antécédents de tendinopathie aux fluoroquinolones, chez les patients épileptiques, les femmes enceintes et en cas d'allaitement.

#### **b. Les céphalosporines :**

Il en existe également plusieurs générations. Voici les principales molécules :

- Les céphalosporines de première génération regroupent : céfadroxile, céfazoline, céfalexine
- 2<sup>ème</sup> génération : céfaclor, céfotétan, céfoxitine, cefprozil, céfuroxime
- 3<sup>ème</sup> génération : céfdinir, cefditorène, céfixime, céfotaxime, céfopérazone, céftriaxone, cefpodoxime, ceftazidime, ceftibutène
- 4<sup>ème</sup> génération : céfépime
- 5<sup>ème</sup> génération : ceftaroline

Les céphalosporines sont également des antibiotiques bactéricides avec une action temps-dépendante. Leur activité est liée au temps passé avec une concentration supérieure à la CMI de la bactérie ; leur administration se fait donc plusieurs fois par jour, voire en continu.

Ils possèdent également leur propre mécanisme d'action et de résistance.

## **F. Stratégie diagnostique et thérapeutique**

### **a. Stratégie diagnostique de la pyélonéphrite aiguë :**

#### **1. Pyélonéphrite aiguë simple sans facteur de risque de complication**

Selon les recommandations de la HAS remises à jour en juillet 2021 (38), les examens complémentaires à réaliser au cours de la prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë simple sans aucun facteur de risque de complication sont :

- Une bandelette urinaire (BU). Si celle-ci revient positive, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).
- Aucun autre examen biologique n'est indiqué.
- Dans les 24 premières heures il est recommandé de réaliser une échographie rénale si la pyélonéphrite est hyper algique ou en cas d'évolution défavorable après 72 heures d'antibiothérapie.
- Aucune indication à un ECBU de contrôle, sauf si évolution défavorable après 72 heures.

#### **2. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication sans signe de gravité :**

Devant un tableau de pyélonéphrite aiguë à risque de complication, sans signes de gravité, les examens complémentaires à réaliser selon les recommandations sont les suivants :

- Une bandelette urinaire ; et en cas de positivité, un ECBU.
- Un bilan biologique comprenant la fonction rénale (créatinine), la protéine C réactive (CRP) et la NFS.
- Un uroscanner est indiqué le plus souvent dans les 24 heures en cas de pyélonéphrite hyperalgique ou d'évolution défavorable à 72h d'antibiothérapie. En cas d'insuffisance rénale aigue sévère ou d'autres contre-indications au scanner, l'alternative est une échographie rénale.

### 3. Pyélonéphrite grave :

Enfin, lorsqu'une pyélonéphrite grave est suspectée :

- Une bandelette urinaire et ECBU sont à réaliser ainsi qu'une biologie comprenant CRP, créatinine, urée, NFS.
- Des hémocultures.
- Un uroscanner est indiqué dans les 24 heures ou une échographie rénale en cas de contre-indication.
- L'hospitalisation est systématique.

#### **b. Prise en charge des pyélonéphrites aiguës selon les recommandations :**

Selon les recommandations de la *Société de Pathologies Infectieuses de la Langue Française* de 2018 (16) et de la *Haute Autorité de Santé* remises à jour en juillet 2021 (19), la stratégie thérapeutique est différente qu'il s'agisse d'une pyélonéphrite aiguë simple sans facteur de gravité, d'une pyélonéphrite aiguë simple à risque de complication sans signes de gravité, ou d'une pyélonéphrite grave.

L'antibiothérapie probabiliste doit être réalisée après la réalisation de prélèvements bactériologiques, c'est la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique.

Il existe des critères d'hospitalisation tels que l'hyperalgie, les vomissements rendant impossibles un traitement *per os*, les pyélonéphrites graves, un diagnostic incertain, l'isolement social rendant difficile la surveillance, la décompensation d'une comorbidité, la prescription hospitalière de certains traitements (par exemple dans des situations de poly allergie, ou de multirésistance).

En cas de contre-indication aux beta lactamines, se discutent les aminosides (amikacine, gentamycine ou tobramycine) ou l'aztreonam à prescription hospitalière.

### 1. *Pyélonéphrites aiguës simple sans facteur de risque de complication :*

L'antibiothérapie probabiliste de première intention est une fluoroquinolone (ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour ou levofloxacine 500mg par jour) ; sauf si on note une prise de fluoroquinolone dans les 6 mois précédents ; dans ce cas est indiqué une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone en intramusculaire ou intraveineuse, 1g par jour ou 2g si signes de gravité ou patient obèse : IMC > 30). La présence d'un taux de résistance hétérogène selon l'écologie locale et la population considérée, supérieur à 10% pour l'ofloxacine, contre indique ce traitement et oriente vers une C3G. Ce taux reste inférieur à 10% (pour les PNA simple) pour la ciprofloxacine et la levofloxacine en l'absence d'expositions à ces molécules dans les 6 mois. La durée de traitement devant une PNA simple est de 7 jours pour les FQ et beta lactamines injectables ; si d'autres molécules sont utilisées la durée s'allonge à 10 jours.

### 2. *Pyélonéphrites aiguës simples à risque de complication*

En première intention est indiqué une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (cefotaxime ou ceftriaxone), à privilégier si une hospitalisation est requise, ou ciprofloxacine ou levofloxacine (sauf si prise de fluoroquinolones dans les 6 mois) pour une durée totale de 10 jours si évolution rapidement résolutive.

Pour toutes les situations précédentes, l'antibiothérapie est à réévaluer à 48 heures, une désescalade est à réaliser dès que l'antibiogramme est disponible. Le relai oral (si contrôle de la situation clinique) est fait selon la sensibilité :

- Amoxicilline à privilégier 1g, 3 fois par jour, pendant 10 jours
- Cotrimoxazole 800 mg/160mg, 2 fois par jour, pendant 10 jours
- Amoxicilline-acide clavulanique 1g, 3 fois par jour, pendant 10 jours
- Ciprofloxacine ou levofloxacine aux mêmes posologies pendant 7 jours
- Cefixime 200 mg, 2 fois par jour, pendant 10 jours
- Ceftriaxone 1 à 2g par jour, pendant 7 jours



### 3. *Pyélonéphrite grave* :

Il n'y a aucune place pour les fluoroquinolones étant donné que le risque d'échec thérapeutique doit être minimal et que le taux de résistance est très élevé pour ces formes. Il est alors recommandé une bithérapie associant une  $\beta$  lactamine avec un aminoside (bactéricidie rapide, synergie avec la  $\beta$  lactamine associée, forte concentration intra rénale). Afin de mieux couvrir l'éventualité d'une E-BLSE, seule l'amikacine est recommandée (on retrouve un risque de résistance croisée nettement plus faible avec amikacine qu'avec gentamicine ou tobramycine). Ainsi deux conduites à tenir sont à envisager en cas de PNA grave :

- PNA grave sans choc septique ou devant bénéficier d'un geste urologique, sans aucun antécédent de colonisation à E-BLSE ou d'infection urinaire dans les 6 mois : la bi antibiothérapie de choix est une C3G (cefotaxime ou ceftriaxone) associée à un aminoside l'amikacine (cet aminoside à une forte probabilité de couvrir une éventuelle E-BLSE passée inaperçue malgré l'anamnèse alors que la C3G est le plus souvent inefficace). Si la patiente est allergique aux  $\beta$  lactamines, l'aztreonam et amikacine sont recommandés. Cependant, si dans les antécédents personnels du patient on retrouve une infection urinaire ou colonisation à EBLSE inférieure à 6 mois, le choix de l'antibiothérapie se fera selon la documentation microbiologique antérieure : piperacilline-tazobactam et amikacine si souche sensible ; imipénème ou méropénème et amikacine dans le cas contraire.
- PNA grave avec choc septique. A noter qu'on prend en compte de façon plus large les facteurs de risque de BLSE. Se rajoute aux antécédents d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à E-BLSE au cours des 6 derniers mois, une prise d'Augmentin/C2G-C3G/FQ dans les 6 mois ou un hébergement en long séjour ou un voyage en zone d'endémie EBLSE. Ces facteurs font adapter le schéma d'antibiothérapie probabiliste pour une bi thérapie carbapnénème (imipénème ou méropénème) et amikacine. En cas d'allergie au C3G ou aux carbapénèmes, l'alternative sera l'aztreonam.

La durée de traitement totale reste de 10 jours, cependant pour certaines situations sont préconisés des durées plus longues (par exemple pour les abcès rénaux).

#### 4. *Pyélonéphrite aiguë documentée à EBLSE de la femme non enceinte :*

- 1<sup>er</sup> choix : ciprofloxacine ou levofloxacine, cotrimoxazole
- 2<sup>e</sup> choix : amoxicilline-acide clavulanique
- 3<sup>e</sup> choix : cefoxitine ou piperacilline-tazobactam ou temocilline
- 4<sup>e</sup> choix : amikacine, gentamicine, tobramycine.
- 5<sup>e</sup> choix : imipénème ou méropénème, ertapénème utilisable uniquement si testé.

#### 5. *Complications :*

L'évolution peut être défavorable dans certains cas, et donner un tableau de choc septique.

La prise en charge (en dehors de l'antibiothérapie qui a été vu précédemment) sera donc différente et intégrera des mesures de réanimation.

Selon les recommandations de 2016 de la *Société de Réanimation de Langue Française* (39) et les mises à jour par la *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* en 2021 (13), la prise en charge du choc septique reviendra alors à :

- Débuter les traitements immédiatement.
- Transférer en unité de soins continus le patient dans les 6h de prise en charge.
- Initier une expansion volémique par cristalloïdes à 30ml/kg dans les trois premières heures, puis poursuivre l'expansion en étant guidé par une réévaluation fréquente de l'état hémodynamique du patient.
- Avoir un objectif de Pression Artérielle Moyenne à 65 mmHg, si nécessité de vasopresseurs, la molécule de choix sera la NORADRENALINE.
- Initier l'antibiothérapie dans la première heure de la prise en charge après prélèvement bactériologique, de manière empirique, à large spectre en comportant généralement plusieurs antis microbiens.

D'autres complications sont à citer, comme la survenue d'une insuffisance rénale ou d'un abcès rénal et péri-rénal. Les abcès surviennent plus souvent chez les patients avec des pathologies rénales ou une obstruction des voies urinaires (calculs, tumeurs...) et sont causés par des bactéries gram négatives (25). Ils sont à suspecter devant une évolution défavorable d'une pyélonéphrite après antibiothérapie bien conduite. Le traitement réside en l'adaptation de l'antibiothérapie, et le drainage chirurgical en fonction de la taille de l'abcès.

La pyélonéphrite obstructive est aussi une forme compliquée, certaines bactéries (comme *Proteus Mirabilis*) sont plus aptes à former des précipitations micro cristallines comme l'uréase. La pose de sonde JJ est alors nécessaire.

On note également une complication rare qu'est la pyélonéphrite emphysémateuse. Elle se définit comme la présence de gaz et de nécrose au sein du parenchyme rénal. Elle serait observée plutôt chez les patients diabétiques du fait de l'élévation du taux de glucose dans leur tissu qui procurerait un environnement favorable à *E. Coli*, leurs présences permettraient de produire du dioxyde de carbone à l'origine du gaz formé. La mortalité est importante, entre 19 et 43%. Le traitement consiste alors à l'administration d'antibiothérapie adaptée, d'un drainage percutané si association d'une obstruction des voies urinaires, pouvant aller jusqu'à une néphrectomie dans les cas sévères.

## **G. Emergence de l'antibiorésistance**

La physiopathologie des résistances bactériennes est multiple et complexe (4) (40). L'utilisation et l'exposition aux antibiotiques ne fait que l'augmenter. Une souche bactérienne résistante se définit par la nécessité d'une concentration minimale inhibitrice (CMI) supérieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.

L'émergence de ces phénomènes de résistances dépend de la pression de sélection exercées par les molécules (effectivement, les bactéries présentant une résistance à

un antibiotique vont, en présence de celui-ci, survivre, et donc être sélectionnées, celles qui y sont sensibles seront détruites), des colonisations et des infections pluri microbiennes. Les bactéries résistantes sont sélectionnées soit dans le foyer infectieux, par sélection in situ, soit en dehors au niveau des flores commensales (notamment le tube digestif). A cela, s'ajoute la transmission interhumaine des bactéries freinées par les mesures d'hygiène.

Les fluoroquinolones ont de nombreux avantages décrits précédemment et représentent un arsenal thérapeutique majeur dans le traitement de nombreuses infections, notamment les pyélonéphrites aiguës communautaires. Leur taux de résistance est directement lié à l'augmentation de leur consommation dans le monde (41). L'impact écologique de leur utilisation est important et touche les foyers infectieux mais encore plus les flores commensales. La connaissance des facteurs liés à cette émergence est primordiale pour essayer de préserver cette classe thérapeutique le plus possible, en limitant la sélection de germe résistant.

Une étude menée en 2012 (42), a montré que la *ceftriaxone*, la *ciprofloxacine* et l'*ofloxacine* étaient retenues comme des cibles prioritaires pour la santé publique, associées à des taux significatifs de germes résistants et à des prescriptions faisant l'objet d'une surveillance accrue dans les services hospitaliers.

Plusieurs facteurs de risque de développement de bactéries multi résistantes ont été identifiés, dans les infections urinaires entre autres. D'après une revue de littérature de 2016 (43), on retient les antécédents d'hospitalisation dans les 12 mois précédents l'infection ; l'usage des antibiotiques au préalable ; les sondages urinaires et le fait de résider en maison de retraite.

a. **Les bactéries multirésistantes (BMR) :**

1. *Les entérobactéries productrices de  $\beta$  lactamases à spectre étendu (EBLSE).*

Si l'on compare à la BMR la plus fréquente des années 1980, *Staphylococcus aureus*, résistante à la méticilline, qui a connu une nette diminution due aux mesures simples

d'hygiène intra hospitalière, la situation sanitaire à propos de ces entérobactéries est plus complexe (44).

Les  $\beta$  lactamases sont des enzymes, produites par les bactéries. Ces dernières permettent d'hydrolyser les pénicillines et certaines céphalosporines. La première  $\beta$  lactamase découverte est une penicillinase, décrite dans les années 1940 sur un isolat d'E.Coli. D'après la classification d'Amber, on distingue quatre classes de  $\beta$  lactamases :

- La classe A : pénicillinases, inhibées par l'acide clavulanique.
- La classe B : métallo-béta-lactamases inhibées par l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA)
- La classe C : céphalosporinases, non inhibées par l'acide clavulanique.
- La classe D : oxacillinases, de sensibilité variable à l'acide clavulanique.

La Haute Autorité de Santé a défini en mai 2019 des facteurs de risques d'entérobactéries productrices de  $\beta$  lactamases à spectre étendu (45) :

- Antécédents d'infection urinaire ou colonisation dans les 3 mois
- Antécédents de colonisation ou IU à EBLSE dans les 3 mois
- Traitement par amoxicilline/acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois
- Voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 mois (sous-continent Indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen)
- Hospitalisation en long séjour
- Patient porteur d'une sonde vésicale à demeure ou gastrostomie
- Antécédents d'infection liée aux soins ou nosocomiale
- Anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire)

## 2. Bactéries résistantes aux fluoroquinolones.

Il est observé chez une même bactérie des co résistances. D'après le réseau français ONERBA, en 2013, près de 20% des souches d'E.Coli productrices de BLSE sont également résistantes aux fluoroquinolones (44).

En effet, plusieurs études réalisées (46) (47) (48) ont montré que l'on retrouvait la présence du gène *qnr*, responsable de mécanisme de résistance chez les FQ, dans des populations de EBLSE notamment *E.Coli* et *K.pneumoniae*. Le caractère transférable du gène *qnr*, d'espèces en espèces explique ces résultats, multipliant ainsi le nombre de germes résistants.

Les facteurs de risques de résistance aux fluoroquinolones ne sont pas clairement définis. Plusieurs études françaises ont été faites sur ce sujet. Trois principaux facteurs de risques reviennent systématiquement et sont définis en 2014 par Bedoin et al (49) :

- La consommation de fluoroquinolones dans les 3 mois précédents
- L'hospitalisation dans les 6 mois précédents
- Et l'institutionnalisation

D'autres facteurs sont également définis de façon moins systématique comme l'âge > 60 ou 65 ans, le sexe masculin, l'anomalie de l'arbre urinaire, la présence d'une sonde urinaire ou un sondage récent.

Au niveau Européen, l'épidémiologie des principales souches uropathogènes résistantes aux fluoroquinolones a été mise à jour en 2022 sur des données de 2020 par l'« Antimicrobial Resistance surveillance in Europe » (50) :

- Pour *E. Coli*, on notait une diminution constante des souches résistantes aux fluoroquinolones (25,2% en 2016, et 23,8% en 2020)
- Cependant pour *Klebsiella pneumoniae*, on observait une augmentation du pourcentage de résistance aux fluoroquinolones (30,3% en 2016 et 33,8% en 2020)

On remarque également sur ce registre qu'il existe un gradient Européen de résistance aux fluoroquinolones pour les germes *E. Coli* et *K. pneumoniae*. Effectivement, en 2020, le taux de résistance aux fluoroquinolones est plus bas dans les pays du nord et de l'ouest de l'Europe, il est plus élevé dans les pays situés au sud et à l'est. La Norvège étant le pays avec le plus faible pourcentage de E.Coli résistants aux FQ (5 à 10%), la Turquie et la Russie en comptaient plus de 50% (50). Cette hétérogénéité européenne, présente depuis plusieurs années, peut être expliquée par une consommation inégale des antibiotiques dans chaque pays et des pratiques de prévention différentes (51).

**b. Les bactéries hautement résistantes (BHRe) :**

Il s'agit donc des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Leur diffusion doit être prévenue et limitée sur le territoire français, c'est pour cela qu'elles sont à différencier des BMR (bactéries multi résistantes) (52). Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) définit comme « BHRe les EPC et parmi les entérocoques, *Enterococcus Faecium* résistant aux glycopeptides (ERG) ». Elle se retrouve principalement dans le tube digestif et les urines, et se transmet par les mains, le matériel et l'environnement. Leur plasmide de gène de résistance est transférable à d'autres espèces d'entérobactéries commensales du tube digestif, le risque de diffusion épidémique en milieu hospitalier mais aussi communautaire est présent. Les patients avec un antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année précédente doivent avoir un dépistage par écouvillon rectal, des précautions « contact » sont mises en place dès l'admission du patient pour tenter d'éviter la transmission entre patients.

En France, l'identification d'EPC à partir de prélèvements est rare par rapport aux autres pays d'Europe, cependant des situations épidémiques notamment de colonisation digestive ont déjà été observées dans les hôpitaux français, entraînant une diffusion à bas bruit de ces souches chez les patients hospitalisés en SSR, en unités de longue durée ou encore en EHPAD. Les patients suspects d'être porteurs d'une BHRe sont ceux ayant été en contact avec un patient porteur de BHRe, ayant

été hospitalisés plus de 24h l'année précédentes, ou ayant eu une prise en charge en filière spécialisée à l'étranger (comme la dialyse).

Chez les entérobactéries, particulièrement *K. pneumoniae*, l'émergence de la résistance aux carbapénèmes par production de carbapénémase représente une étape supplémentaire vers la pan-résistance aux antibiotiques. Elles sont de différents types (métallo-bétalactamases IMP, VIMP, des carbapénémases de classe A, des oxacillinases) et hydrolysent partiellement les carbapénèmes.

### c. **La situation en France :**

La France est actuellement un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe et dans le monde (5) (en 1997 on note à 33.0 la dose délivrée journalière/1000 habitants/ jour, la plus élevée parmi 18 pays Européens, en 2002 on note à 3.0 la DDJ/ habitants/ jour après les Pays Bas, le Danemark, la Suède, la Finlande, la Belgique, le Luxembourg, et la république tchèque) avec des conséquences non négligeables au niveau du coût des traitements, et une situation plutôt préoccupante vis-à-vis de la résistance bactérienne.

Malgré l'efficacité de la campagne nationale de 2002 intitulée « *Les antibiotiques c'est pas automatique* » qui avait permis de réduire de 25% la prescription d'antibiotiques en France de 2002 à 2007 (53), notamment de façon drastique chez les enfants et jeunes adultes devant la majorité d'infections virales, la situation aujourd'hui reste préoccupante.

En 2017, selon le réseau RAISIN, la France est le 7<sup>ème</sup> pays le plus consommateur d'antibiotiques. Sa consommation à l'hôpital rapportée à la population nationale était 5% supérieure à la moyenne européenne (54) (respectivement 2,13 DDJ/1000 habitants/jour et 2,03 DDJ/1000 habitants/jour). En 2020, selon l'*European Center for Disease Prevention and Control*, elle était classée 4<sup>e</sup> pays européen le plus consommateur d'antibiotiques à l'hôpital et en ville, avec 20,3 DDJ/1000 habitants/jour, derrière la Grèce, la Roumanie et la Bulgarie (55).



i. Germes résistants aux fluoroquinolones :

En ce qui concerne les germes résistants aux FQ. D'après le réseau ONERBA français, actualisé en 2018 (56),

- Pour *E. Coli*, il existait une stabilisation de la baisse de la sensibilité aux quinolones (95% en 2000, 88% en 2017).
- Pour *Proteus Mirabilis*, on remarquait une augmentation de la sensibilité aux fluoroquinolones depuis 2010 (79% en 2010 et 87% en 2018).
- Pour *Klebsiella pneumoniae*, la sensibilité aux fluoroquinolones continuait de diminuer (95% en 2000 contre 76% en 2017)

Puis en 2020, les derniers chiffres d'épidémiologie des souches uropathogènes résistantes aux fluoroquinolones d'après l' « Antimicrobial Resistance surveillance in Europe » rapportaient (50):

- Pour *E. Coli*, 15,9% de souches résistantes aux fluoroquinolones en 2020, contre 16,7% en 2016. La situation est semblable à celle de l'Europe avec une diminution en termes de pourcentage de souches résistantes à cette classe d'antibiotiques.
- Pour *K. pneumoniae*, 28,1% des souches résistantes aux fluoroquinolones, contre 27,7% en 2016, de la même manière qu'au rang Européen, on remarque une augmentation du pourcentage des germes résistants aux fluoroquinolones.

Il faut par ailleurs préciser que ces chiffres de 2020 sont à prendre avec prudence, puisqu'il a été remarqué une diminution du nombre de souches comptabilisées, probablement due à une baisse de l'activité de santé publique et plus particulièrement une baisse d'activité de la surveillance des germes résistants, certainement en rapport avec la crise sanitaire mondiale dû à la COVID-19.

On note qu'en Europe, seul 50% des pays avaient établi un plan d'action national pour lutter contre ces germes résistants et leur diffusion. La principale cause étant l'absence de moyen de réaliser une surveillance sanitaire et de collecter ce genre de données.

ii. EBLSE :

Pour poursuivre avec les entérobactéries productrices de  $\beta$  lactamases à spectre étendu, elles sont en France et dans le monde les BMR majoritaires. Elles ont une grande prévalence parmi les entérobactéries, notamment *E.Coli* autant en milieu communautaire qu'hospitalier (57).

En 2021, d'après *Santé Publique France* et la *Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de Santé* (SPARES) (58) (59) on comptait parmi 1010 établissements français, 379 080 souches d'entérobactéries dont 7,5% d'entérobactéries produisant une  $\beta$  lactamase à spectre étendu. On remarque que 62,7% de ces EBLSE étaient isolées de souches urinaires, avec 44% d'*E.Coli*, et 32,6% de *K. pneumoniae*.

Après avoir connu une baisse d'incidence des EBLSE de 2016 à 2019, puis une recrudescence des cas en 2020, actuellement leur incidence est revenue semblable à celle de 2019 avec 52 cas pour 100 000 journées d'hospitalisation.

iii. BHRe :

Pour terminer en termes de prévalence sur le territoire français, en 2020 on comptait 1385 souches d'*E. faecium* résistant à la vancomycine (soit 0,6%) contre 808 en 2016 (soit 0,6%) (50).

Les signalements d'EPC ont considérablement augmenté depuis 10 ans, 160 épisodes entre 2004 et 2011, et 753 entre 2012 et 2014 (52). Parmi *E. Coli*, on comptait 17 838 souches résistantes aux carbapénèmes en 2020 contre 10 929 en 2016. Pour *P. aeruginosa* on en comptait 3583 (soit 12,6%) en 2020 contre 1968 (soit 15,6%) en 2016. Et pour *K. pneumoniae* en on comptait 2 528 (0,6%) en 2016 contre 4 796 (0,5%) en 2020.

Ces chiffres nous montrent l'émergence et l'augmentation de la prévalence de ces bactéries hautement résistantes faisant craindre une dissémination communautaire.

Le programme interministériel français propose en mai 2015 13 mesures pour maîtriser l'antibiorésistance, celles-ci sont illustrées sur la figure 11 (60).

## 13 mesures pour maîtriser l'antibiorésistance

### Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé

Mesure 1 • Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance

Mesure 2 • Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance

### Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques

Mesure 3 • Apporter une aide à la juste prescription des médicaments par les professionnels de santé humaine et animale

Mesure 4 • Inciter les professionnels de santé à la juste prescription en renforçant son encadrement

Mesure 5 • Encourager un bon usage des antibiotiques

Mesure 6 • Améliorer l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale

### Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance

Mesure 7 • Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

Mesure 8 • Faire converger le soutien à la recherche et l'innovation en renforçant le partenariat public-privé

Mesure 9 • Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance

### Mesurer et surveiller l'antibiorésistance

Mesure 10 • Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'antibiorésistance et des consommations antibiotiques et de ses résultats

Mesure 11 • Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données

### Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance

Mesure 12 • Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance

Mesure 13 • Coordonner les actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la maîtrise de l'antibiorésistance

Figure 11 : programme interministériel de lutte contre l'antibiorésistance (2016).

Source : Lutte et prévention en France - Ministère de la Santé et de la Prévention.

## **Deuxième partie : Evaluation du taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultant aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave**

### **I. Introduction :**

Aux urgences, la pyélonéphrite aiguë, est l'une des principales infections bactériennes systémiques diagnostiquées avec les pneumonies communautaires.

La prévalence des pyélonéphrites en France n'est pas bien connue mais elle touche 5 fois plus les femmes que les hommes (10).

Elle peut être simple, ou à risque de complication, communautaire ou nosocomiale. Nous nous intéresserons ici à la pyélonéphrite aiguë simple communautaire.

L'instauration d'une antibiothérapie dans tout syndrome infectieux est primordiale.

Une étude prospective de 2008 a été réalisée dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne (61), basée sur l'évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques. Elle montrait que sur trois critères (l'indication thérapeutique, le choix de molécule et la modalité d'administration) la prescription d'antibiotiques était adéquate avec la situation clinique dans 54% ; était discutable dans 31% et non acceptable dans 15%. Cependant, dans 84,5% des cas, l'indication figurait dans le référentiel. De plus, on note que les bêtalactamines représentaient 60% des prescriptions, suivies des fluoroquinolones (32,5%). Il y aurait plusieurs raisons, selon les auteurs, pour lesquelles les médecins prescrivaient quelque fois des antibiotiques par excès : le nombre élevé de prescripteurs, le grand panel de molécules disponibles, le manque de connaissances en infectiologie, le rôle de l'industrie pharmaceutique.

Les antibiotiques recommandés par la Société de Pathologie Infectieuses de la Langue Française (16) sont les fluoroquinolones par voie orale pour les pyélonéphrites aiguës simples et à risque de complications, dans la mesure où les patients n'ont pas reçu de fluoroquinolones dans les 6 mois précédents ; la ceftriaxone est indiquée dans le cas contraire. Les sociétés savantes internationales, elles, recommandent de traiter par ciprofloxacine les pyélonéphrites communautaires dans les régions où la prévalence des germes résistants aux fluoroquinolones est inférieure à 10%, et par C3G dans les autres (62).

Une analyse prospective, réalisée en 2007 sur le CHR de VOIRON (63) , a démontré que dans les services d'urgences 88,4% des prescriptions d'antibiotiques provenaient de quatre principales familles : les pénicillines (35,1%), les fluoroquinolones (23,4%), les céphalosporines (20,2%), et les aminosides (9,7%). Les infections urinaires et pulmonaires représentaient presque la moitié des prescriptions soit 49,8% des cas.

Des connaissances sur l'émergence de germes résistants sont également des éléments primordiaux à connaître pour l'instauration d'un traitement antibiotique.

Dans certains services d'urgences français, la résistance aux fluoroquinolones atteint ou dépasse 10%.

La proportion de bactéries résistantes aux fluoroquinolones chez les patientes des urgences ayant une pyélonéphrite communautaire, la force d'association entre exposition aux fluoroquinolones dans les 6 mois précédents et la résistance aux fluoroquinolones sont cependant mal connues mais ont une réelle importance pour choisir l'antibiothérapie.

L'analyse des bases de données des laboratoires de bactériologie permet d'évaluer approximativement la fréquence de la résistance aux fluoroquinolones chez les uropathogènes isolés aux urgences. Cependant, des souches responsables de colonisation urinaire et de cystite, et des souches d'origine non communautaires sont inclus dans cette analyse de données biaisant le taux de fréquence trouvé. En 2016, la fréquence de souches urinaires non sensibles aux fluoroquinolones chez les patientes des urgences était de 10% à Tours, 12% à Paris, Nice et Nantes, 13% à Rennes, 14% à Clermont-Ferrand et Nîmes, 21% à Créteil (64).

En 2019, aux urgences du CHU de Nantes, la proportion de souches urinaires non sensibles aux fluoroquinolones chez les femmes était de 14% (IC95%, de 11% à 15%, données non publiées). Néanmoins, les bactéries urinaires isolées aux urgences ne sont pas toujours représentatives des bactéries responsables de pyélonéphrites communautaires non graves.

Une étude pilote en janvier 2020 a été réalisée dans deux départements de France métropolitaine (65), de façon prospective incluant 190 pyélonéphrites communautaires non graves prises en charge aux urgences. 10% des souches étaient résistantes aux fluoroquinolones, avec une variabilité géographique, puisque la proportion était de 3% dans le service d'urgence d'un département et de 17% dans l'autre département. Le risque individuel de résistance aux fluoroquinolones a pu être modélisé dans cette étude à partir de données simples comme l'âge et le sexe. Elle a permis de créer un modèle prédictif de résistances aux fluoroquinolones basé sur des données accessibles aux urgences tels que : résidence en EHPAD, infection urinaire dans les 6 mois précédents, soins infirmiers à domicile dans les 6 mois précédents, ce qui a permis de classer 67% des patientes comme étant à faible risque de résistance aux quinolones, avec une fréquence observée de résistance aux quinolones de 10%.

Cependant, cette étude pilote a été réalisée sur une courte période, dans seulement deux départements du Pays de la Loire, avec un nombre restreint de patients. Par ailleurs, elle n'a pas permis de prendre en compte tous les facteurs de risque de résistance potentielle par exemple l'exposition antérieure à des antibiotiques, la sensibilité des souches bactériennes aux différents antibiotiques, les souches isolées antérieurement chez la patiente.

L'étude PRedUTI3 a été créée à la suite de ces précédents travaux, pour mesurer la proportion de patientes ayant une probabilité prédite de résistance aux fluoroquinolones inférieures ou égale à 10%, parmi celles ayant une pyélonéphrite non grave. Pour rappel, dans l'étude pilote, notait que 62% des patientes étaient traitées par ceftriaxone, alors que seulement 15% d'entre elles étaient infectées par une bactérie résistante aux fluoroquinolones.

L'objectif de ce travail est d'identifier les patientes à faible risque de résistance aux fluoroquinolones parmi celles se présentant au service des Urgences du CHRU de Nancy pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave.

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Type d'étude**

C'est une étude observationnelle, prospective, monocentrique réalisée dans le Service d'Accueil des Urgences du CHRU de Nancy, sur des données existantes de soins. Cette étude s'intègre dans l'étude PredUTI3 qui, elle, regroupe les données d'une vingtaine de Service d'Accueil des Urgences en France (Nantes, Angers, Rennes, Brest, Tours, Poitiers, Créteil, Clermont-Ferrand, Nice, Marseille, Nîmes, Besançon, Reims, Grenoble, Paris Cochin, Paris Pitié-Salpêtrière, Paris Lariboisière, Lyon, Toulouse, Bordeaux, Strasbourg, Saint-Denis de la Réunion, Cayenne, Caen, Nancy, Rouen, Dijon, Limoges).

### **B. Population cible**

La population cible de notre étude est constituée de patientes âgées d'au moins 18 ans, prises en charges dans le service d'accueil des urgences du CHRU de Nancy pour une pyélonéphrite non grave, les patientes sous tutelles, curatelles, ou mineures sont exclues. La période d'inclusion s'est déroulée du 1<sup>er</sup> mai 2021 au 1<sup>er</sup> mai 2022, le recrutement des patientes s'est fait selon trois modalités : lors du passage de la patiente aux urgences ou en service d'hospitalisation, lors d'une consultation post - urgences (dans les 72h suivant le passage aux urgences), par appel téléphonique.

### **C. Critères d'inclusion**

Ces critères doivent tous être présents pour valider l'inclusion de la patiente :

- Femme d'au moins 18 ans.

- Présence d'au moins un des signes suivants : pollakiuries, brûlures mictionnelles, urgences mictionnelles.
- Présence d'au moins un des signes suivants : température supérieure ou égale à 38°C, douleur d'une fosse lombaire.
- Bandelette urinaire positive pour leucocytes et/ou nitrites.
- ECBU prélevé aux urgences (accueil ou UHCD).
- Diagnostic de pyélonéphrite retenu par l'urgentiste en charge de la patiente.

#### **D. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion suivants ont été définis :

- Tableau de pyélonéphrite grave définie par des signes de sepsis ou de choc septique, ou une pyélonéphrite obstructive (nécessitant une dérivation des urines dans les 24 heures, à l'exception d'un simple cathétérisme vésical).
- Présence d'au moins une dose d'antibiotique oral ou injectable reçue dans les 24 heures précédant l'arrivée aux urgences.
- La présence d'une sonde urinaire à l'arrivée aux urgences.
- Une patiente transférée d'un service de soins aigus (médecine, chirurgie, obstétriques, USC, USI) ou de SSR ce qui augmenterait le risque de germes nosocomiaux.
- Présence d'un prélèvement d'urines stérile ou considéré comme contaminé.
- Un résultat d'ECBU (culture et/ou antibiogramme) connu.

#### **E. ECBU analysés :**

Les ECBU ont été réalisés et interprétés par le laboratoire hospitalier du CHRU de Brabois à Nancy selon les recommandations en cours du CA-SFM (*comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*) et de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Testing*) :



- Un ECBU est considéré comme positif si une ou deux bactéries sont cultivées (au moins 1000 UFC/ml) et en présence d'au moins 10 000 leucocytes/ml.
- Un ECBU est considéré comme stérile si la bactériurie est inférieure à 1000 UFC/ml.

Un ECBU est défini comme contaminé si les bactéries cultivées sont considérées comme contaminantes en cas de culture de bactéries de la flore vaginale ou si le bactériologiste en charge du prélèvement urinaire interprète l'ECBU comme contaminé.

Les souches considérées comme résistantes à l'antibiotique correspondant sont indiquées par « résistant ».

Le terme « non testé » indique que l'antibiotique correspondant à la colonne n'a pas été testé et n'apparaît donc pas dans l'antibiogramme fourni par le laboratoire.

Le terme « non applicable » précise que le prélèvement est ininterprétable soit plurimicrobien, soit contaminé.

Le terme « stérile » indique l'ECBU récupéré à posteriori de l'inclusion retrouve une bactériurie inférieure à 1 000 UFC/ml.

Pour qu'un antibiogramme soit réalisé, il faut donc une leucocyturie supérieure ou égale à  $2 \times 10^4$ /mL, une bactériurie significative, et un germe uropathogène.

A noter que pour les entérobactéries, les antibiogrammes sont faits par méthode automatisée en milieu liquide, méthode dite VITEK 2. La liste d'antibiotique testée est faite selon les recommandations de la CA-SFM (17). L'ofloxacine est testée, si elle est sensible elle est la seule testée, en revanche si elle est résistante alors la ciprofloxacine est testée. Pour le *staphylococcus saprophyticus* c'est également l'ofloxacine qui est testée. Pour les entérocoques, les antibiogrammes sont faits par méthode manuelle. La fluoroquinolone testée selon les recommandations est la lévofloxacine, cependant d'après un protocole local au laboratoire du CHRU de Nancy, en accord avec l'équipe d'infectiologie, les antibiogrammes de ces ECBU ne sont pas systématiquement faits sur les entérocoques. La plupart du temps ce sont des ECBU à deux espèces bactériennes, l'entérocoque étant souvent la deuxième, et étant

toujours sensible à l'amoxicilline. De ce fait, le seul résultat rendu pour les entérocoques est l'amoxicilline. Pour terminer, pour *pseudomonas aeruginosa*, la fluoroquinolone testée est la ciprofloxacine, et pour *streptococcus gallolyticus*, aucune FQ n'est testée car ce germe est considéré comme contamination.

#### **F. Objectif principal :**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de résistance aux fluoroquinolones dans la population de patientes consultant pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave au SAU de Nancy.

#### **G. Objectifs secondaires :**

Ils sont multiples :

- Evaluer le taux prédit de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes ayant des facteurs de risques de résistances à cette classe d'antibiotiques. Ces facteurs de risque sont recherchés parmi les suivants :
  - Age > 65 ans, vie en EHPAD ou USLD
  - Insuffisance rénale chronique (clairance < 30 ml/min), dialyse chronique, pathologie rénale chronique (médicale ou chirurgicale), greffe rénale, anomalie de l'arbre (dont lithiase, tumeur bénigne ou maligne, reflux vésico-urétéral, trouble de la vidange vésicale dont résidu vésical post mictionnel, syndrome de la jonction pyélo-urétérale), immunodépression, grossesse
  - Exposition dans les 6 mois précédents à :
    - ❖ Antibiothérapie (fluoroquinolone, céphalosporine, amoxicilline, cotrimoxazole, pivmécillinam, tétracyclines, macrolides, autre)

- ❖ Hospitalisation à domicile
  - ❖ Sonde urinaire (y compris auto-sondage)
  - ❖ Chirurgie urologique
  - ❖ Soins infirmiers à domicile
  - ❖ Infection urinaire
  - ❖ Bactérie urinaire résistante aux fluoroquinolones
  - ❖ Bactérie urinaire résistante aux céphalosporines
  - ❖ Bactérie urinaire résistante à l'amoxicilline
  - ❖ Séjour d'au moins deux nuits à l'étranger
  - ❖ Naissance dans un pays étranger
- Mesurer la proportion de patientes traitées par céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables alors qu'elles relèvent d'un traitement par fluoroquinolones orales. Les patientes seront définies comme relevant d'un traitement par fluoroquinolones de trois façons :
    - Par l'absence de traitement par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents l'inclusion
    - Par le diagnostic de pyélonéphrite ET l'absence de traitement par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents
    - Par une probabilité de résistance aux fluoroquinolones, telle que prédite par le modèle inférieure ou égale à 10%
  - Evaluer les taux de résistances à d'autres antibiotiques
  - Evaluer le type de germe présent sur les ECBU

#### **H. Critère de jugement principal :**

Il se définit par la proportion de patientes ayant une résistance aux fluoroquinolones dans la population étudiée. Seront considérées comme résistantes aux fluoroquinolones les patientes présentant un facteur de risque de résistance aux fluoroquinolones et présentant une réelle résistance aux fluoroquinolones.

## **I. Critères de jugement secondaires :**

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- La proportion de patientes ayant des facteurs de risques de résistances aux fluoroquinolones et présentant réellement une résistance aux fluoroquinolones avec un germe retrouvé résistant à au moins une quinolone sur l'ECBU
- La proportion de patientes traitées par céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables alors qu'elles relèvent d'un traitement par fluoroquinolones (ne présentant donc aucun facteur de risque de résistance aux fluoroquinolones)
- Le taux de résistance à chaque antibiotique testé sur les différents antibiogrammes recueillis
- La proportion de patientes porteuses de chaque germe retrouvé sur les différents ECBU recueillis.

## **J. Consentement oral et éthique :**

La présence ou non de ces critères est vérifié par l'investigateur en remettant à la patiente une fiche d'auto-questionnaire répondant par oui ou non. Si la patiente est éligible, il s'assure alors de sa non-opposition à la participation à l'étude et de son consentement oral. Un exemplaire de la note d'information est remis à la patiente, attestant d'avoir informé la patiente de façon claire et juste du protocole.

L'investigateur notera dans le dossier de chaque patiente que celle-ci a bien reçu la note d'information, a bien été informée oralement et a donné son accord oral pour participer à la recherche.

Par ailleurs, s'il s'avère que lors de son passage aux urgences une patiente n'ait pas été incluse pour une quelconque raison, l'investigateur pourra l'appeler par téléphone pour vérifier de son éligibilité et obtenir son consentement oral.

Ce projet a été soumis à un comité d'éthique le GNEDS (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé) avant l'inclusion du premier patient. Le protocole entre dans le champ de la Méthodologie de référence MR004 à laquelle se conforme le CHU de Nantes, et a reçu l'avis favorable du CEREES (Comité d'Expertise pour les

Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé) et l'autorisation du CNIL.

## **K. Analyses des données et analyses statistiques :**

### *a. Analyses de données :*

Le recueil des données de chaque patient se prêtant à la recherche a été réalisé à travers un cahier d'observation électronique (eCRF) anonyme, accessible sur le site internet du Collège de Médecine d'Urgence des Pays de la Loire. Les données qui ont été collectées étaient des données démographiques, les antécédents, les traitements, des événements notifiés dans les 6 mois précédents l'inclusion etc.

Ces données étaient directement enregistrées de l'eCRF dans une base de données hébergée sur un serveur dédié. L'accès était contrôlé par l'utilisateur. A noter que tout ajout, suppression ou modification de données était tracé dans un fichier électronique non modifiable (appelé la piste d'audit). Le Data Manager en charge de l'étude pouvait fournir une copie du fichier électronique si la consultation de la piste d'audit était nécessaire.

Les identités des personnes se prêtant à la recherche étaient gardées confidentielles par l'investigateur et les co-investigateurs en leur attribuant un code. Ce code était la seule information qui permettait à posteriori de faire la correspondance avec les données nominatives du participant, il était utilisé pour tous les eCFR. La transmission des données d'une personne à des fins de recherche n'était possible qu'avec ce système de codage. Toute identification directe ou indirecte devait être exclue de la présentation des résultats de la recherche.

Les données recueillies tout au long de l'étude ont été conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

### *b. Analyses statistiques*

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS® R9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de signification bilatéral a été fixé à  $p < 0,05$ .

Variables continues : elles ont été décrites en effectif, moyenne plus ou moins déviation et en médiane (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile). Les sujets avec concordance globale ont été comparés aux sujets avec discordance par le test non paramétrique de Mann-Whitney ou le test de Student selon la normalité des variables.

Variables catégorielles : elles ont été décrites en effectif et pourcentage dans la population totale et selon les deux groupes résistants ou sensibles aux QF. Les groupes ont été comparés à l'aide du test exact de Fisher étant donné le faible nombre de patientes dans les cellules.

Il est important de noter que les proportions sont calculées sur le nombre de données disponibles, toutes les données manquantes (champs vide, NA, non testé) ne sont pas prises dans le calcul du pourcentage.

## **III. Résultats**

Le nombre de patientes recrutées sur la période de 12 mois était de 116.

Sur les 116 patientes recrutées initialement, l'antibiogramme était indisponible pour 28 d'entre elles. 14 avaient des ECBU « vides » c'est-à-dire stériles indiquant à posteriori de l'inclusion une bactériurie inférieure à 1 000 UFC/ml. De plus, 6 étaient « non testées » c'est-à-dire que les antibiotiques testés sur ces antibiogrammes ne correspondaient pas aux antibiotiques pris en compte pour notre projet, et 8 étaient « non applicables » soit à cause d'un prélèvement jugé ininterprétable dû à une contamination, d'un deuxième germe sur l'ECBU (souvent un enterocoque, l'antibiogramme n'est alors pas donné sur ce second germe), soit à cause d'un oubli d'envoi de prélèvement.

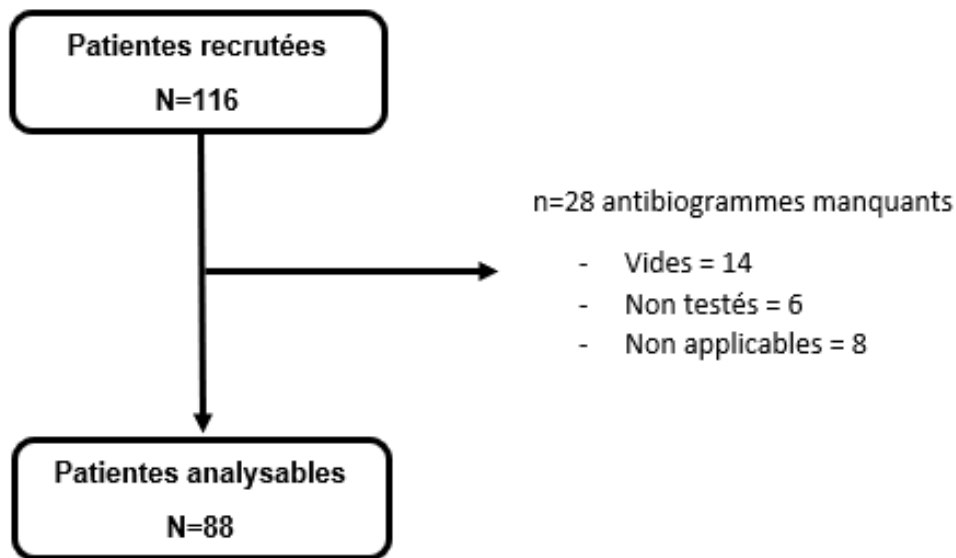


Figure 12 : Ordinogramme.

A. Caractéristiques de la population :

Les caractéristiques principales de la population figurent dans la table 1. On remarque que l'âge médian des patientes était de 28,5 ans. On note également un âge > 65 ans dans 18,1% des cas (21/116 patientes), 98,3% des patientes provenaient du domicile, 1 seule patiente vivait dans un EHPAD, 16/116 (13,8%) étaient immunodéprimées, 2/116 (1,7%) avaient une insuffisance rénale chronique, 2/116 (1,7%) avaient un reflux vésico urétéral, 4/116 (3,4%) avaient comme antécédent une lithiase urinaire, 7/116 (6,0%) une sonde JJ en place, 1/116 (0,9%) avait un syndrome de la jonction pyélo-urétérale, 7/116 (6,0%) avaient un rein unique, 6/116 (5,2%) étaient diabétiques, et une patiente était enceinte (Table 1).

**Table 1 : caractéristiques de la population sur le total des 116 patientes.**

Q1= 1<sup>er</sup> quartile, Q3= 3<sup>ème</sup> quartile. EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. MAS : maison d'accueil spécialisée. CPN : centre psychothérapeutique de Nancy. C3G : céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération. FQ : fluoroquinolones. IRC : insuffisance rénale chronique. DFG : débit de filtration glomérulaire.

<b>Caractéristique</b>	<b>n (%) / Médian (Q1 - Q3) (N=116)</b>
Age (années) médian (Q1 -Q3)	28,5 (22-51,5)
Age > 65 ans	21 (18,1%)
Lieu de résidence	
- Domicile personnel (dont foyer-logement, résidence service)	114 (98,3%)
- EHPAD	1 (0,9%)
- MAS CPN	1 (0,9%)
- Autre	1 (0,9%)
<b>ANTECEDENTS PERSONNELS</b>	
Allergie ou intolérance aux C3G	0 (0%)
Allergie ou intolérance aux FQ	0 (0%)
Diabète	6 (5,2%)
Grossesse en cours	1 (0,9%)
Lithiase urinaire	4 (3,4%)
Résidu vésical d'origine neurologique ou autre	0 (0%)
Reflux vésico -urétéral	2 (1,7%)
Acte urologique dans les 6 mois	4 (3,4%)
Sonde urétérale (double J) en place	7 (6,0%)
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale	1 (0,9%)
Immunodépression	16 (13,8%)
Rein unique anatomique ou fonctionnel	7 (6,0%)
Tumeur rénale ou des voies urinaires	0 (0%)
IRC (DFG > 30ml/min)	2 (1,7%)
Dialyse chronique	0 (0%)
<b>Antécédents urologiques ou néphrologiques autres (sur les 14 patientes)</b>	<b>14/116 (12,1%)</b>
- Cystite à répétition	4/14 (28,6%)
- Greffe rénale	4/14 (28,6%)
- Syndrome de Barret (néphrocalcinose bilatérale)	1/14 (7,1%)
- Syndrome des ovaires polykystiques	1/14 (7,1%)
- Urétérohydronéphrose	2/14 (14,3%)
- Pyélonéphrite à répétition	2/14 (14,3%)



Dans les 6 mois précédents le passage aux urgences : l'évènement le plus fréquent était l'infection urinaire avec 43/116 patientes soit 37,1% comme nous le montre la table 2. Par ailleurs, 1/116 patiente (0,9%) avait été hospitalisé à domicile, 2/116 (1,7%) avaient eu des soins infirmiers à domicile, 3/116 (2,6%) une sonde urinaire, 20/116 (17,2%) avaient eu un prélèvement par ECBU, 4/116 (3,4%) avaient eu un acte urologique, 15 avaient été hospitalisées (12,9%), aucune n'avait un ECBU positif à une bactérie résistante aux FQ ou aux C3G, en revanche 6/116 soit 5,2% avaient un ECBU positif à une bactérie résistante à l'amoxicilline. Une seule patiente avait voyagé à l'étranger dans les 6 mois (Maroc).

L'antibiotique le plus utilisé dans les 6 mois précédents était la fosomycine trometamol avec 12/116 patientes soit 10,3%, suivie des C3G ceftriaxone ou cefotaxime avec 9/116 patientes soit 7,8%, de l'amoxicilline pour 7 patientes soit 6,0%, des fluoroquinolones pour 2 patientes soit 1,7%, puis de l'amoxicilline-acide clavulanique et de la nitrofurantoïne pour 1/116 patiente respectivement.

**Table 2 : Evènements dans les 6 mois sur les 116 patientes.**

Nombre de patientes (%). SSR : soin de suite et réadaptation. ECBU : examen cyto bactériologique des urines.  
 FQ : fluoroquinolones.

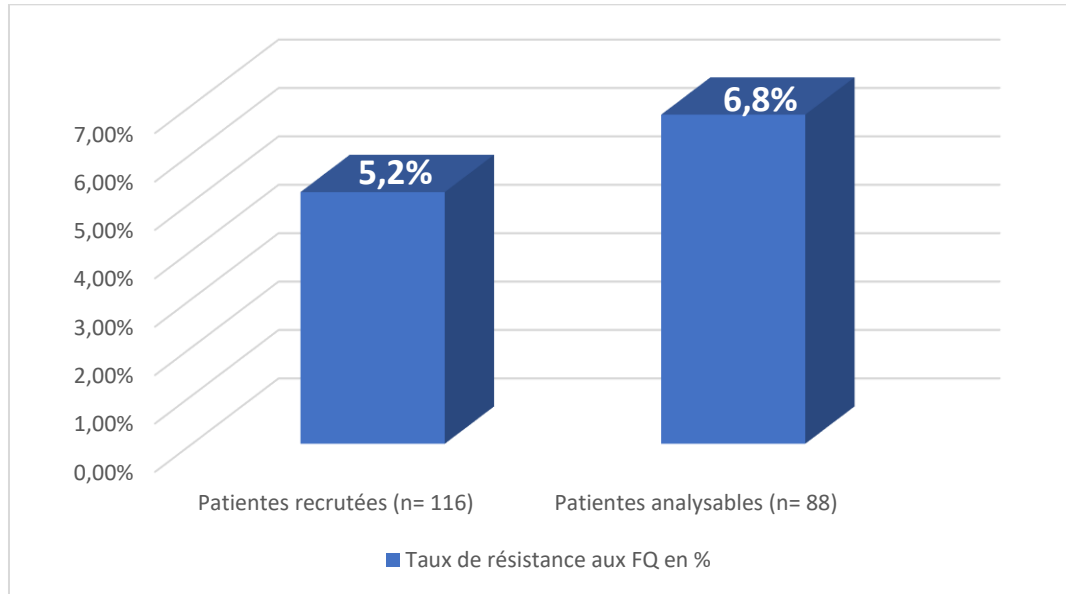
Evènements dans les 6 mois	Catégories	N=116 n (%)
Hospitalisation à domicile		1 (0,9%)
Soins infirmiers à domicile		2 (1,7%)
Infection urinaire		43 (37,1%)
Sonde urinaire		3 (2,6%)
Hospitalisation (médecine, chirurgie, obstétrique ou SSR)		15 (12,9%)
Prélèvement d'un ECBU		20 (17,2%)
ECBU positif pour une bactérie résistante	- FQ	0 (0%)
	- Ceftriaxone ou Céfotaxime	0 (0%)
	- Amoxicilline	6 (5,2%)
Traitement antibiotique	- Amoxicilline	7 (6,0%)
	- Amoxicilline-Clavulanate	1 (0,9%)
	- Ceftriaxone ou Céfotaxime	9 (7,8%)
	- Autre céphalosporine	0 (0%)
	- Cotrimoxazole	0 (0%)
	- Nitrofurantoin	1 (0,9%)
	- Fosfomycine-trometamol	12 (10,3%)
	- Fluoroquinolones	2 (1,7%)
	- Autre	4 (4,3%)
Autre antibiotique	- Metronidazole	1 (0,9%)
	- Tazocilline	1 (0,9%)
	- Rifabutine et Isoniazide	1 (0,9%)
	- Patiente ne se souvient plus	1 (0,9%)
Voyage à l'étranger (au moins 1 nuit)	- MAROC	1 (0,9%)
Voyage dans un département d'outre-mer (au moins 1 nuit)		0 (0%)

### B. Objectif principal :

La proportion de patientes ayant une résistance aux fluoroquinolones dans la population totale est de 6/116 (5,2%) et si l'on écarte les patientes pour lesquelles les antibiogrammes n'ont pas été réalisés (antibiogrammes non testés, ou jugés non applicables pour cause d'erreur ou d'impossibilité d'interprétation du prélèvement), cette proportion serait alors estimée à 6/88 (6,8%) (figure 13).

**Figure 13. Taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultant au SAU pour une pyélonéphrite aiguë simple communautaire.**

*FQ : fluoroquinolones*



**C. Objectifs secondaires :**

- a. Evaluer le taux prédit de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes ayant des facteurs de risques de résistance à cette classe d'antibiotiques :*

Ces résultats apparaissent dans la table 3.

Parmi les 6/88 souches résistantes aux FQ, 2/6 (33,3%) appartenait à des patientes ayant eu une IU dans les 6 mois avec une p value à 1, 2/6 également appartenait à des patientes ayant eu un traitement par fosfomycine-trométamol dans les 6 mois avec un p value à 0,07, et 2/6 appartenait à des patientes fragiles (>65ans) avec une p value à 0,33.

Aucun autre facteur de risque de résistance aux fluoroquinolones n'a été retrouvé sur les 6/88 souches résistantes d'après la table 3.

**Table 3. Les facteurs de risque associés à la résistance aux fluoroquinolones.**

EHPAD : établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes. SLD : soin longue durée. IRC : insuffisance rénale chronique. FQ : fluoroquinolones. SSR : soin de suite et réadaptation. ECBU : examen cytbactériologique des urines.

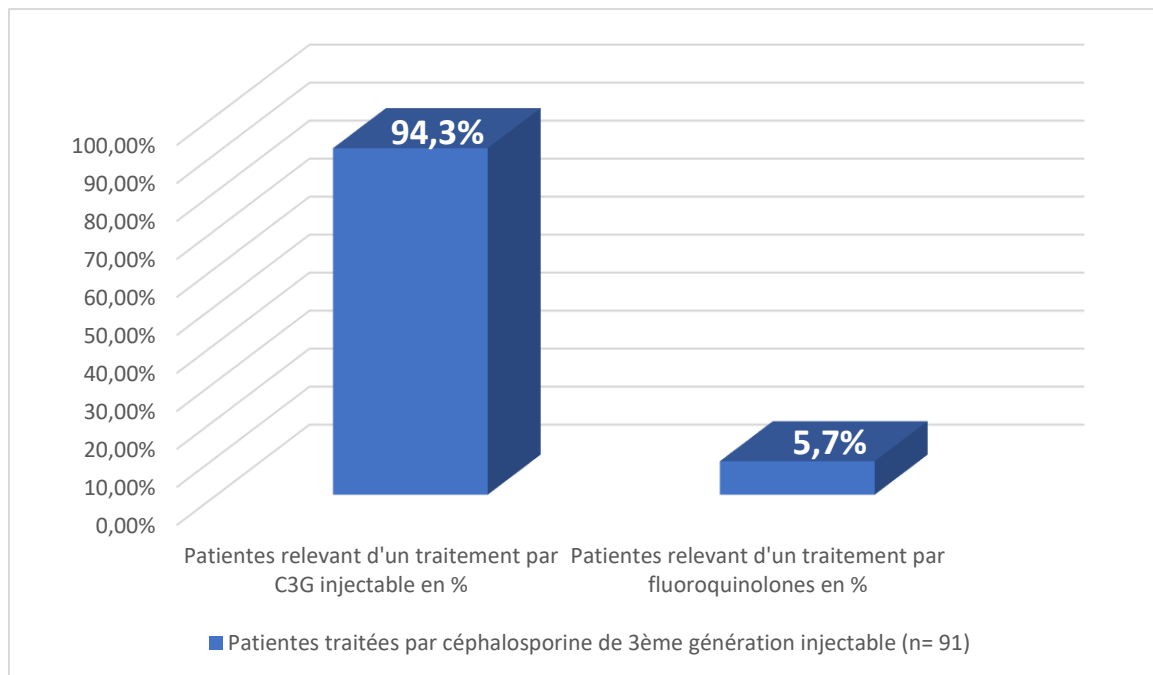
Facteur de risque	Total		Résistant aux FQ (n=6)		Sensible aux FQ (n=82)		p-value
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Antécédents et terrain</b>							
Patiente fragile > 65 ans	88	17 (19,3%)	6	2(33,3%)	82	15(18,3%)	0,33
Vie en EHPAD ou SLD	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
IRC < ou égale à 30ml/min	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Dialyse chronique	88	0	6	0	82	0	
Rein unique anatomique ou fonctionnel	88	6(6,8%)	6	0(0,0%)	82	6(7,3%)	1,00
Acte urologique dans les 6 mois précédents	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Lithiase urinaire	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Tumeur rénale ou des voies urinaires	88	0	6	0	82	0	
Reflux vésico-urétéral	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Résidu vésical d'origine neuro ou autre	88	0	6	0	82	0	
Syndrome jonction pyélo urétérale	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Immunodépression	88	12(13,6%)	6	0(0,0%)	82	12(14,5%)	0,59
Grossesse en cours	88	0	6	0	82	0	
Greffe rénale	88	0	6	0	82	0	
<b>Evènement dans les 6 mois</b>							
Traitement par FQ	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Traitement par ceftriaxone ou cefotaxime	88	6(6,8%)	6	0(0,0%)	82	6(7,3%)	1,00
Traitement par amoxicilline	88	4(4,5%)	6	0(0,0%)	82	4(4,9%)	1,00
Traitement par amoxicilline-clavulanate	88	0	6	0	82	0	
Traitement par fosfomycine-trometamol	88	7(8,0%)	6	2(33,3%)	82	5(6,1%)	0,07
Traitement par nitrofurantoïne	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Traitement par cotrimoxazole	88	0	6	0	82	0	
Traitement par un autre antibiotique	88	4(4,5%)	6	0(0,0%)	82	4(4,9%)	1,00
Hospitalisation à domicile	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Hospitalisation (médecine, chirurgie, obstétrique, SSR)	88	9(10,2%)	6	0(0,0%)	82	9(11,0%)	1,00
Sonde urinaire	88	2(2,3%)	6	0(0,0%)	82	2(2,4%)	1,00
Acte urologique	88	0	6	0	82	0	
Soins infirmiers à domicile	88	2(2,3%)	6	0(0,0%)	82	2(2,4%)	1,00
Infection urinaire	88	34(38,6%)	6	2(33,3%)	82	32(39,0%)	1,00
ECBU positif à une bactérie résistante aux FQ	88	0	6	0	82	0	
ECBU positif une bactérie résistante à ceftriaxone ou cefotaxime	88	0	6	0	82	0	
ECBU positif à une bactérie résistante à l'amoxicilline	88	4(4,5%)	6	0(0,0%)	82	4(4,9%)	1,00
Voyage à l'étranger	88	0	6	0	82	0	

- b. Mesurer la proportion de patientes traitées par céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération injectable alors qu'elles relèvent d'un traitement par fluoroquinolone :

La proportion de patientes traitées par céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération injectable alors qu'elles relèvent d'un traitement par fluoroquinolone est de 5/88 soit 5,7% (Figure 14).

#### 14. Proportion de patientes traitées par C3G alors qu'elles relèvent d'un traitement par FQ.

FQ : fluoroquinolones. C3G : céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération.



- c. Evaluer le taux de résistance à d'autres antibiotiques :

Comme nous le mentionne la table 4, l'amoxicilline était l'antibiotique avec le taux le plus élevé de résistance rapportée à 31,4% (33/75), suivi de l'amoxicilline-acide clavulanique à 21% (21/76), la gentamicine à 5,8% (6/86), l'ofloxacine à 4,8% (5/88), le cotrimoxazole à 1,9% (2/7), puis dans le désordre la ceftriaxone, la cefotaxime, la

ciprofloxacine, la levofloxacine, l'acide nalidixique, et la piperacilline-tazobactam tous à 1%.

On note que l'ofloxacine est la 4<sup>ème</sup> molécule concernée par des résistances bactériennes.

**Table 4. Taux de résistance à chaque antibiotique testé.**

Antibiotique testé	N	n (%)
Saisie de l'antibiogramme [Amoxicilline]	75	33 (31,4%)
Saisie de l'antibiogramme [Amoxicilline-acide clavulanique]	76	21 (20,2%)
Saisie de l'antibiogramme [Ceftriaxone]	76	1 (1,0%)
Saisie de l'antibiogramme [Cefotaxime]	2	1 (1,0%)
Saisie de l'antibiogramme [Ciprofloxacine]	1	1 (1,0%)
Saisie de l'antibiogramme [Ofloxacine]	88	5 (4,8%)
Saisie de l'antibiogramme [Levofloxacine]	1	1 (1,0%)
Saisie de l'antibiogramme [Aide nalidixique]	1	1 (1,0%)
Saisie de l'antibiogramme [Amikacine]	88	0
Saisie de l'antibiogramme [Gentamicine]	86	6 (5,8%)
Saisie de l'antibiogramme [Cotrimoxazole]	7	2 (1,9%)
Saisie de l'antibiogramme [Piperacilline-Tazobactam]	60	1 (1,0%)

*d. Evaluer le type de germe présent sur les ECBU :*

En combinant les bactéries de première et de deuxième espèce retrouvée sur les ECBU (Table 5), *E. Coli* reste la souche la plus fréquente. Elle est retrouvée seule dans 59,6% des cas, en association avec une deuxième bactérie (*enterococcus faecalis*, *proteus mirabilis* ou *streptococcus gallolyticus*) dans 8,7% des cas.

La deuxième souche la plus fréquente est *staphylococcus saprophyticus* seule, retrouvée dans 11,5% des cas, puis *proteus mirabilis* seule dans 2,9% des cas, puis *klebsiella*

*pneumoniae* seule, *Klebsiella aerogunes* seule et *Staphylococcus épidermidis* seule avec 1,9% des cas chacun.

Sur les ECBU monomicrobien et multi microbien première espèce (Table 6), *E. Coli* était retrouvée dans 65,4% des cas, *Staphylococcus saprophyticus* dans 12,5% des cas, *proteus mirabilis* dans 3,8% des cas, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* et *Klebsiella aerogunes* dans 1,9% des cas, *Klebsiella oxycota*, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus gallolyticus* dans 1,0% des cas. A noter qu'une autre bactérie était retrouvée dans 9,6% des cas.

Sur les ECBU multi microbien (Table 7), la bactérie la plus fréquemment retrouvée en 2<sup>ème</sup> espèce (table 6) était *enterococcus faecalis* dans 40% (n= 4/10), puis *E. Coli* dans 30% des cas (n= 3/10), *proteus mirabilis* dans 20% des cas (n= 2/10).

**Table 5. Proportion de patientes porteuses de chaque germe retrouvé : combinaison des deux types de bactéries 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> espèce**

1 <sup>ère</sup> bactérie	2 <sup>e</sup> bactérie	n (%)
Escherichia coli		62 (59,6%)
Klebsiella aerogunes		2 (1,9%)
Klebsiella oxycota		1 (1,0%)
Klebsiella pneumoniae		2 (1,9%)
Proteus mirabilis		3 (2,9%)
Staphylococcus saprophyticus		12 (11,5%)
Staphylococcus épidermidis		2 (1,9%)
Enterococcus faecalis		1 (1,0%)
Escherichia coli	Autres bactéries (entérocooccus faecalis, proteus mirabilis, streptococcus gallolyticus)	6 (5,7%)
Saphylococcus saprophyticus	Escherichia coli	1 (1,0%)
Enterococcus faecalis	Escherichia coli	1 (1,0%)
Streptococcus gallolyticus	Escherichia coli	1 (1,0%)
Proteus mirabilis	Entereococcus faecalis	1 (1,0%)
Autres		9 (8,6%)
<b>TOTAL</b>		<b>n= 104</b>

**Table 6. Proportion de patientes porteuses de chaque germe retrouvé**

Bactérie première espèce	n (%)
Escherichia Coli	68 (65,4%)
Staphylococcus saprophyticus	13 (12,5%)
Proteus mirabilis	4 (3,8%)
Klebsiella pneumoniae	2 (1,9%)
Staphylococcus epidermidis	2 (1,9%)
Klebsiella aerogenes	2 (1,9%)
Klebsiella oxytoca	1 (1,0%)
Enterococcus faecalis	1 (1,0%)
Staphylococcus gallolyticus	1 (1,0%)
Autres	10 (9,6%)
<b>TOTAL</b>	<b>n = 104</b>

**Table 7. Proportion de patientes porteuses de chaque germe retrouvé**

Bactérie 2 <sup>e</sup> espèce	n (%)
Enterococcus faecalis	4 (40%)
Escherichia coli	3 (30%)
Proteus mirabilis	2 (20%)
Streptococcus gallolyticus	1 (10%)
<b>TOTAL</b>	<b>n = 10</b>

*e. Antibiotiques administrés et prescrits au SAU :*

D'après nos résultats (Table 8) on remarque que les antibiotiques les plus administrés au SAU pour les patientes ayant une pyélonéphrite aiguë sont les fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine ou levofloxacine) dans 44,9% des cas avec 52/116 administrations, suivis des C3G dans 29,3% des cas avec 34/116 administrations, puis d'autres molécules telles que la tazocilline, l'amikacine, la cefixime ou la norfloxacine dans 3,4% des cas soit 4/116 administrations. A noter que dans 22,4% des cas soit pour 26/116 patientes, aucun antibiotique n'est administré pendant leur passage aux urgences.

D'après la table 9, on peut dire que les antibiotiques les plus prescrits à la sortie des urgences pour les patientes ayant une PNA sont les fluoroquinolones dans 65,5% des cas avec 76/116 prescriptions, puis les C3G dans 25,9% des cas avec 30/116 prescriptions, puis d'autres molécules tels que cefixime, bactrim, norfloxacine,



tazocilline ou cefotaxime et amikacine en association dans 4,3% des cas avec 5/116 prescriptions. A noter qu'aucun antibiotique n'est prescrit à la sortie dans 4,3% des cas, soit pour 5/116 prescriptions.

**Table 8. Prescriptions d'antibiotiques lors de la visite au SAU.**

*SAU : service d'accueil des urgences.*

Antibiotiques prescrit lors de la visite au SAU	Nombre sur les 116 patientes (N=116) n (%)
Fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine ou levofloxacine)	52 (44,9%)
Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération (ceftriaxone ou cefotaxime)	34 (29,3%)
Autres <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tazocilline</li> <li>- Amikacine</li> <li>- Cefixime</li> <li>- Norfloxacine</li> </ul>	4 (3,4%)
Pas de prise d'antibiotique lors de la visite	26 (22,4%)

**Table 9. Antibiotiques prescrits à la sortie des urgences.**

*SAU : service d'accueil des urgences.*

Antibiotiques prescrit à la sortie du SAU	Nombre sur 116 patientes (N=116) n (%)
Fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine ou levofloxacine)	76 (65,5%)
Céphalosporine 3 <sup>ème</sup> génération (ceftriaxone ou cefotaxime)	30 (25,9%)
Autres <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefixime</li> <li>- Bactrim</li> <li>- Norfloxacine</li> <li>- Tazocilline</li> <li>- Cefotaxime et amikacine</li> </ul>	5 (4,3%)
Pas d'antibiotiques	5 (4,3%)

## IV. Discussion

### A. Interprétation des résultats :

Que ce soit sur la population totale (6/116 soit 5,2%) ou sur la population analysable (6/88 soit 6,8%), le taux de résistance aux fluoroquinolones est inférieur à 10% et permet donc de confirmer la prescription de fluoroquinolones dans le sens des recommandations des sociétés savantes internationales (62).

Il est, dans cette étude, et du fait du faible effectif, impossible de prédire un taux de résistance aux FQ chez les patientes ayant des facteurs de risques. En effet, d'après la table 2, toutes les p-values du test de Fisher sont supérieures à 5%. Aucun facteur parmi ceux étudiés ne semble être associé à la résistance aux fluoroquinolones. Cela peut être fortement expliqué par les effectifs faibles de cette étude, et donc le manque de puissance statistique.

Il nous est également impossible, du fait toujours du faible effectif, de calculer des odds ratio pour essayer de mettre en avant une association entre certains facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones et une réelle résistance.

### B. L'antibiorésistance dans la population générale

La France est comptée dans les quatre pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques (55). Sur la période de 2012 à 2020, on note dans les établissements de santé français, une diminution de consommation de certaines familles d'antibiotiques notamment les fluoroquinolones, l'amoxicilline-acide clavulanique et les glycopeptides. Cependant, l'utilisation d'autres antibiotiques à elle, augmenté comme entre autres celle des C3G, et de la pipéracilline-tazobactam (66).

Malgré cette diminution de consommation, l'antibiorésistance reste une préoccupation française et mondiale des autorités sanitaires. Elle serait responsable à l'échelle mondiale de 700 000 morts/an et pourrait en engendrer jusque 10 millions en 2050 en

redevenant une des premières causes de mortalité dans le monde, avec un coût estimé à 90 000 milliards d'euros annuels si la situation sanitaire ne s'améliore pas (67) (68). En France, elle est la cause de plus de 5000 décès par an, sur 125 000 patients qui développent chaque année une infection liée à une bactérie résistante (58).

Les principaux objectifs de santé publique face à cette menace sont d'améliorer l'utilisation des antibiotiques, en les prescrivant selon la bonne indication, avec la bonne molécule, la bonne dose et la bonne durée de traitement. Un autre objectif est également de prévenir la transmission des bactéries résistantes par des mesures simples d'hygiène (hygiène des mains, hygiène alimentaire), mais aussi par la vaccination. Ces mesures sont à appliquer partout, en ville mais aussi et principalement dans les établissements de santé. Ces principes de prévention sont aussi à utiliser pour les animaux puisqu'il existe une transmission entre l'animal et l'humain de certains agents infectieux via l'environnement.

### C. Impact sur les patientes des services d'urgences :

L'antibiorésistance a un réel impact dans les services d'urgences français. Les infections urinaires sont le deuxième syndrome infectieux le plus fréquent aux urgences après les infections pulmonaires, et entraînent une forte prescription d'antibiotiques (1). Les prescriptions d'antibiotiques aux urgences sont faites selon un raisonnement probabiliste. Ce raisonnement doit être maîtrisé par le médecin urgentiste qui se retrouve parfois devant des situations cliniques où l'initiation de l'antibiothérapie est urgente sans connaître le microorganisme responsable de cette infection. Il doit alors prendre en compte plusieurs éléments (69) : le site infecté, le terrain, la classe d'antibiotiques, l'association de molécules ou non, la voie d'administration...

Selon les recommandations de la *Société de Pathologies Infectieuses de la Langue Française* de 2018 (16) et de la *Haute Autorité de Santé* remises à jour en juillet 2021 (19), les fluoroquinolones sont indiquées en cas de pyélonéphrites aiguës simple sans facteur de risque de complication, par leur excellente biodisponibilité orale et leur

durée courte. Pour les pyélonéphrites aiguës à risque de complication, ce sont les C3G qui sont indiquées. Selon les sociétés savantes internationales, les pyélonéphrites doivent être traitées par ciprofloxacine dans les régions où la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones est inférieure à 10%, ou par C3G dans le cas contraire.

La sensibilisation des médecins urgentistes à ces recommandations, leur formation continue, la mise à jour d'informations et l'accès à des protocoles simplifiés au sein des services d'urgences doivent faire partis des principaux objectifs pour améliorer la situation sanitaire et limiter l'émergence de germes résistants.

Notre étude a montré que sur le site du service d'accueil des urgences du CHRU de Nancy, le taux de résistance aux fluoroquinolones était de 5,2%. Ce chiffre entre donc dans les recommandations de la société savante internationale puisqu'il est inférieur à 10%.

D'après nos résultats 5,7% des patientes ont été traitées par C3G alors qu'elles relevaient d'un traitement par fluoroquinolones. On peut donc dire que dans 5,7% des cas la prescription de C3G était évitable. Cela peut en parti venir d'une mauvaise gestion du raisonnement probabiliste et d'une mauvaise application des recommandations. Les médecins urgentistes peuvent être soit mal informés de l'existence de protocoles ou de recommandations et de leurs mises à jour, soit avoir un manque d'accès à ces informations.

Cependant, dans l'étude pilote en 2020 de Leforestier et al. (65) 62% des patientes recevaient des C3G alors que seulement 15% d'entre elles étaient infectées par une bactérie résistante aux FQ. Notre étude réalisée donc deux ans après, laisse penser qu'il existe une amélioration dans les indications de prescriptions. L'antibiorésistance est de plus en plus présente dans la façon de travailler de chaque médecin, même si elle reste méconnue ou sous-estimée par certains, entraînant potentiellement une meilleure réflexion quant à la prescription des antibiotiques en contexte d'urgence.

Goulet et al. (61) ont montré que seulement 60% des prescriptions d'antibiotiques réalisées au SAU d'un CHU de région parisienne étaient conformes aux recommandations du guide local. La présence de référentiel au sein des services d'urgences aide à améliorer ces prises en charges puisque ce taux de prescription

adéquate était passé de 25 à 60% ( $p= 0,001$ ) lorsque l'indication de l'antibiothérapie était présente dans un référentiel.

#### D. Antibiothérapies prescrites au sein du SAU :

Durant notre étude, sur la période de mai 2021 à mai 2022, comme nous le montre la table 8, les fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine ou levofloxacine) sont les antibiotiques les plus administrés dans la pyélonéphrite aiguë simple au service d'accueil des urgences de Nancy. On comptait 52/116 soit 44,9% de prescriptions de FQ délivrées aux urgences, contre 29,3% de C3G.

En revanche, à la sortie des urgences que ce soit pour un retour à domicile ou une hospitalisation, les FQ étaient prescrits dans 65,5% des cas (chez 76 patientes), et les C3G dans 25,9% des cas (chez 30 patientes) comme nous le montre la table 9. Il existe une réelle différence entre les antibiotiques administrés aux urgences et ceux prescrits à la sortie, surtout pour la famille des FQ. En effet, pour les pyélonéphrites aiguës simples, les patientes ne nécessitent pas l'administration d'une antibiothérapie urgente hospitalière, le traitement peut donc être débuté à domicile grâce à la prescription de sortie.

Pour les C3G, ils étaient prescrits 34 fois aux urgences contre 30 fois à la sortie. En effet on remarque un switch par des FQ permettant un retour à domicile pour 4 patientes sur 116.

L'étude pilote réalisée en 2020 nous montrait également une différence entre les antibiotiques administrés au SAU et ceux prescrits à la sortie. Pendant leur visite au SAU, 62% des patientes recevaient des C3G contre 35% des FQ. A la sortie, la tendance s'inversait avec 61% des patientes qui sortaient sous FQ et 33% sous C3G. Ce switch peut de nouveau s'expliquer par une mauvaise utilisation des recommandations et un manque d'accès à l'information, les patientes porteuses d'une voie veineuse périphérique se voient peut-être plus facilement recevoir un traitement par voie intraveineuse lors de leur visite aux urgences. Effectuer de tels changements dans les molécules ne fait qu'augmenter l'émergence de germes résistants.

## E. Taux de résistance :

Les résultats de notre étude corroborent ceux de l'étude pilote. En effet, au niveau du CHRU de Nancy, les quatre familles d'antibiotiques les plus incriminées sont en premier lieu l'amoxicilline avec un taux de résistance à 31,4%, l'amoxicilline-acide clavulanique avec 20,2%, les FQ (ofloxacine, levofloxacine et ciprofloxacine) avec 6,8%, et la gentamicine avec 5,8%. On remarque que les FQ restent la troisième classe d'antibiotiques en terme d'antibiorésistance, c'est pourquoi leur prescription doit impérativement suivre les recommandations de la *Société de Pathologie Infectieuses de la Langue Française* et des sociétés savantes internationales.

Comme toute antibiothérapie, celle-ci doit être réévaluée à 48h, après obtention de l'antibiogramme pour effectuer une désescalade thérapeutique par un switch avec une molécule à spectre plus étroit, afin de sélectionner le moins de germes résistants possible.

En 2017, Bonnet et al (70) montrent dans une étude multicentrique française, que la réévaluation de l'antibiothérapie dans les infections urinaires par le médecin traitant se fait dans 64,3%. En revanche une étude française de 2019 (71), montrait que l'antibiothérapie probabiliste en cas d'infection urinaire initialement pris en charge aux urgences était réévaluée seulement dans 10,8% des cas par le médecin traitant. Cependant la population n'est pas la même, dans l'étude de Bonnet et al, les infections urinaires étaient initialement diagnostiquées par le médecin traitant, alors que dans l'étude française de 2019, le diagnostic était posé lors d'un passage aux urgences. Cette différence de pourcentage peut s'expliquer par le fait qu'un médecin généraliste va plus facilement réévaluer les patients qu'il a lui-même diagnostiqué, plutôt que ceux venant des urgences. De plus, lors d'une consultation aux urgences, l'importance de la réévaluation par le médecin traitant n'est peut-être pas assez précisée auprès des patients.

L'amélioration de la prise en charge de la pyélonéphrite aiguë simple et de la situation sanitaire passe par cette réévaluation d'antibiothérapie. Une éducation thérapeutique auprès de la patiente en l'impliquant dans sa prise en charge pour se procurer les résultats de l'ECBU et contacter son médecin traitant dans les 48-72 heures pourrait

s'envisager. On pourrait également imaginer la mise en place de consultations post urgences pour réévaluer ces antibiothérapies chez des patientes au milieu défavorisé, isolées dont on pense que l'éducation thérapeutique ne sera pas à leur portée.

Il est intéressant de noter, que depuis 2017 la CA-SFM a publié une note d'information sur la notion d'antibiogrammes urinaires ciblés, faisant partie des recommandations mise à jour en 2022 (17). Cette notion est partie intégrante des axes d'amélioration de lutte contre l'antibiorésistance. L'antibiogramme ciblé existe pour le moment seulement pour les ECBU positifs aux entérobactéries, elle permet de « proposer un rendu partiel du résultat afin d'aider à épargner les antibiotiques critiques à fort impact écologique [...] la liste des antibiotiques à rendre est à moduler selon le sexe, l'âge et le phénotype de résistance ». Ce projet a pour but de guider le prescripteur pour lui permettre de réaliser des prescriptions en accord avec les recommandations, de réduire le spectre des antibiotiques prescrit en ne rendant que les antibiotiques réellement utilisables et actifs, limitant notamment l'utilisation de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et des fluoroquinolones et de favoriser la réévaluation à 48-72h. Cette technique n'est pour le moment pas mise en œuvre au laboratoire du CHRU de Nancy à Brabois, mais cela est en projet à court ou moyen terme. Une étude retrospective de 2015 réalisée au centre hospitalier de Grasse (72) a montré que la mise en place d'antibiogramme ciblé pour les infections urinaires masculines à Entérobactéries avait permis une amélioration des prescriptions d'antibiotiques de plus de 30% en terme de conformité aux recommandations et de réévaluation des antibiothérapies.

#### F. Limitations :

Notre étude possède plusieurs limitations.

Premièrement, la taille de l'échantillon de patiente est la principale limitation. Effectivement, du fait d'un nombre réduit de patientes, l'étude perd de la puissance statistique. Cela entraîne également une répercussion sur l'interprétation des résultats puisque malheureusement, aucun modèle prédictif de résistance aux fluoroquinolones n'a pu être décrit dans cette étude, et aucun odd ratio n'a pu être calculé.

Deuxièmement, il faut noter que l'étude est monocentrique, c'est-à-dire réalisée seulement dans le service des urgences du CHRU de Nancy, la validation externe de ces résultats est impossible.

Troisièmement, il existe plusieurs biais, dont un biais de sélection. En effet sur les 116 patientes recrutées initialement, seul 88 sont analysables. Ceci s'explique par plusieurs raisons. Quelques patientes ont été recrutées en deux étapes. C'est-à-dire qu'elles remplissaient tous les critères d'inclusion, mais leur ECBU était en cours au moment de l'inclusion, un numéro d'anonymat leur était alors attribué, et le résultat d'ECBU et d'antibiogramme complété par la suite. Cependant, il n'est pas rare d'avoir un tableau clinique de pyélonéphrite aiguë simple avec ECBU stérile c'est pourquoi ces patientes n'ont pas été retenues comme analysables par la suite, puisque le critère « ECBU stérile » était un critère d'exclusion. Par ailleurs, on remarque également, quelques erreurs de la part du personnel des urgences avec des oublis d'envoi d'ECBU qui excluent des patientes supplémentaires.

De plus, de nombreuses de patientes ont été exclues devant l'absence de signes fonctionnels urinaires malgré une BU positive et un pic fébrile. Un autre type de biais est présent, le biais de classement ou de mémorisation, du fait du mode de recueil déclaratif des informations sur la patiente, ce qui a conduit à des situations où certaines patientes ont pu omettre la prise d'antibiotiques, les infections urinaires ou d'autres événements dans les 6 mois précédents leur passage aux urgences.

Quatrièmement, tous les germes retrouvés sur les ECBU n'ont pas les mêmes antibiogrammes, de ce fait les fluoroquinolones n'apparaissent pas sur tous les antibiogrammes inclus, biaisant également les résultats et le calcul du taux de résistance.



## V. Conclusion

Notre étude a montré que le taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes consultant aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë non grave était de 5,2%. Le CHRU de Nancy est donc un site où la résistance aux fluoroquinolones est < 10%, permettant ainsi d'y prescrire des fluoroquinolones.

Les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus prescrits dans les tableaux de pyélonéphrite aiguë simple chez les patientes des urgences du CHRU de Nancy.

Malheureusement, il n'a pas été possible dans notre étude d'évaluer le taux prédit de résistance aux fluoroquinolones. La réalisation d'une nouvelle étude dans ce sens avec plus de participantes serait justifiée et intéressante pour réussir à prédire le taux de résistance aux fluoroquinolones chez les patientes et à modéliser le risque individuel d'antibiorésistance afin de pouvoir les prescrire avec moins de risque, tout en gardant ce raisonnement probabiliste possible.

Pour rappel, ce travail fait partie de l'étude PredUTI3 qui, elle, est une étude multicentrique nationale, et qui montrera probablement plus de résultats significatifs.

## VI. Article

# Fluoroquinolone resistance in patients consulting the emergency department for non severe acute community pyelonephritis.

### Abstract :

*Introduction* : Urinary tract infections (UTIs) are the second most common infectious syndrome in emergency departments after pulmonary infections. Recommendations for UTIs treatment is based on the rate of fluoroquinolone (FQ) resistance. However, this rate may vary depending on time and region. Moreover, the emergence of resistant germs is a major public health problem.

*Objectif* : The aim of this study was to identify patients with a low risk of resistance to fluoroquinolones among those consulting the Emergency Department of the Nancy University Hospital with symptoms of acute community pyelonephritis.

*Results* : From May 2021 to May 2022, 116 patients were included, antibiograms were incomplete or missing for 28 patients. *E. Coli* was the involved germ in 59% of cases. 65,5% (76/116) patients were treated by FQ after being discharged and 25,9% (30/116) with 3rd generation cephalosporin of (3GC). The proportion of patients with fluoroquinolone resistance in the total population was 5.2% (6/116), and 6.8% (6/88) in the target population. 5,7% of patients were treated with 3GC when they should have been treated by a FQ.

*Conclusion* : The rate of fluoroquinolone resistance was under 10% in our specific population and is therefore within the current recommendations. However, a larger study would be needed to accurately model the individual risk of antibiotic resistance.

**Keywords** : pyelonephritis, bacterial resistance, antibiotherapy, urine analysis.

## 1. Introduction

In the emergency department, acute pyelonephritis, along with community-acquired pneumonia, is one of the main systemic bacterial infections diagnosed (1) (2) (3). The diagnosis is clinical with fever, lower back pain (mostly unilateral), functional urinary signs. It is formally confirmed by urinary analysis finding significant bacteriuria.

The initiation of antibiotic therapy in any infectious syndrome is essential, and therefore, knowledge about bacterial resistance is crucial.

International experts (73) recommend to use fluoroquinolones, as first line treatment, in regions where the rate of fluoroquinolones is less than 10%, treatment with injectable C3G in the opposite case.

The proportion of fluoroquinolone-resistant bacteria in patients with community-acquired pyelonephritis remains unclear and varies according to geographic. Being aware of the rate of resistance is mandatory to adapt antibiotic treatment. A prospective French pilot study (65) including 190 non-severe community-acquired pyelonephritis managed in the emergency department has allowed the creation of a predictive model of fluoroquinolone resistance. However, it lacked statistical power, was carried out in only two French departments, and did not take into account the diagnosis (pyelonephritis, cystitis, bacterial colonization), previous exposure to antibiotics, sensitivity of bacterial strains to different antibiotics and strains previously isolated from the patient.

In this study, 62% of patients were treated with ceftriaxone, while only 15% of them were infected with fluoroquinolone-resistant bacteria.

The objective of this work was to evaluate the rate of resistance to fluoroquinolones among patients presenting to the Emergency Department (ED) of the Nancy University Hospital for non-severe acute pyelonephritis.

## **2. Material and methods**

### *2.1 Patients*

We carried out an observational, prospective, monocentric study over a 12-month period from May 1, 2021 to May 1, 2022 in the Emergency Department of Nancy's University Hospital.

Patients over 18 years old, were included if they presented a temperature greater than or equal to 38°C, pain in the lumbar fossa, and a positive urine dipstick for leukocytes and/or nitrites. At least one of the following signs had to be present : pollakiuria, urinary burning, urinary urgency. A urinary analysis had to be taken in the ED.

Exclusions criteria were : severe pyelonephritis with signs of sepsis or septic shock, an obstructive pyelonephritis requiring emergency surgery, a previous dose of oral or injectable antibiotics in the 24 hours prior to arrival at the emergency, presence of a urinary catheter on arrival, referral from an acute care service (medicine, surgery, obstetrics, USC, ICU) sterile or contaminated urine sample, known result of the urinary analysis.

### *2.2 Main objective*

The main objective of our study was to evaluate the rate of resistance to fluoroquinolones in the population of patients consulting for non-severe acute community pyelonephritis in the ED of Nancy.

Note that this study is part of an observational, prospective, multicenter study called PredUTI3.

### *2.3 Secondary objectives*

Assessing the predicted rate of fluoroquinolone resistance in patients with risk factors for resistance to this class of antibiotics, the proportion of patients treated with an injectable third-generation cephalosporin when a treatment with fluoroquinolone would have been appropriate, assessing rates of resistance to other antibiotics, and assessing the type of organism present on urinary analysis.

### *2.4 Microbiological data*

The diagnosis of pyelonephritis was confirmed by the results of the urinary analysis. These were performed and interpreted by the hospital laboratory, according to the following modalities : an urinary analysis was considered positive if at least 10 000 leukocytes/ml were observed and the culture isolated one or two bacteria (at least 1000 UFC/ml). It was defined as sterile if the bacteriuria was less than 1000 UFC/ml, and as contaminated if the bacteria cultured were considered as contamination from the vaginal flora or if the bacteriologist in charge of the urine sample interpreted the urinary analysis as such.

The antibiograms were interpreted according to the current recommendations of the CA-SFM (Antibiogram Committee of the French Society of Microbiology) and the EUCAST (European Committee on Antimicrobial Testing).

### *2.5 Statistical analysis*

All analyses were performed using the SAS® R9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The two-sided significance level was set at  $p < 0,05$ .

Continuous variables were described as means  $\pm$  deviation and median (1st and 3rd quartile). Non-parametric Mann-Whitney test and Student's t test were used depending on the normality of the variables.

Categorical variables were described as percentages. The groups were compared using Fisher's exact test.

### *2.6 Ethics statement*

This study was approved by the Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS). After the favorable opinion of the CEREEES (Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé), the protocol received the authorization of the CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Oral consent was given at inclusion.

## **3. Results**

Of the 116 women included in the study, no antibiogram was available for 28 of them. 14 had a sterile urinary analysis, 6 had an antibiogram that did not correspond to the antibiotics tested for our project, 8 urinary analysis were deemed uninterpretable (Figure 12). The median age of the patient was 28,5 (Table 1). The patients have an age superior of 65 years old in 18,1% of cases, and come from their home in 98,3% of cases.

The proportion of patients with fluoroquinolone resistance in the total population is 6/116 (5.2%) and 6/88 (6.8%) in the target population. (Figure 13).

Among the 6 patients presenting with FQ resistance, 2 (33,3%) had a UI within 6 months, 2 patients had been treated with fosfomicin-trometamol within 6 months, and 2 were over 65 years old. No other risk factors for fluoroquinolone resistance were found in the 6/88 resistant strains (Table 3).

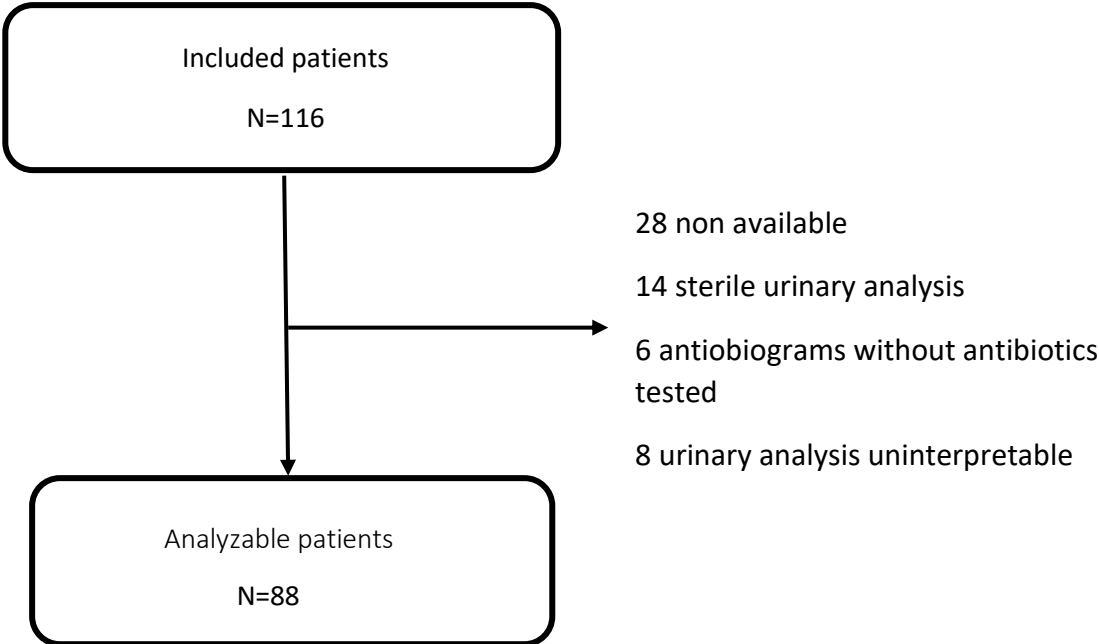
The proportion of patients treated with injectable 3rd generation cephalosporin while on fluoroquinolone therapy is 5/88 or 5,7%. (Figure 14).

Amoxicillin was the antibiotic with the highest rate of resistance with 31.4% (33/75), followed by amoxicillin-clavulanic acid with 21% (21/76), gentamicin with 5.8% (6/86), and ofloxacin with 4.8% (5/88) (table 4).

*E.Coli* was the most frequent strains isolated in our cohort. It was found in 59,6% of cases. It was associated to another bacteria, in 8,7% of cases (*enterococcus faecalis*, *proteus mirabilis* or *streptococcus gallolyticus*) (Table 5).

Both the most frequently antibiotics administered in the emergency and prescribed at discharge were fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin or levofloxacin) in respectively 44.9% of cases and 65.5% of cases (Table 8 and 9).

**Figure 12. Flowchart**



**Table 1. Characteristics of the population of 116 patients.**

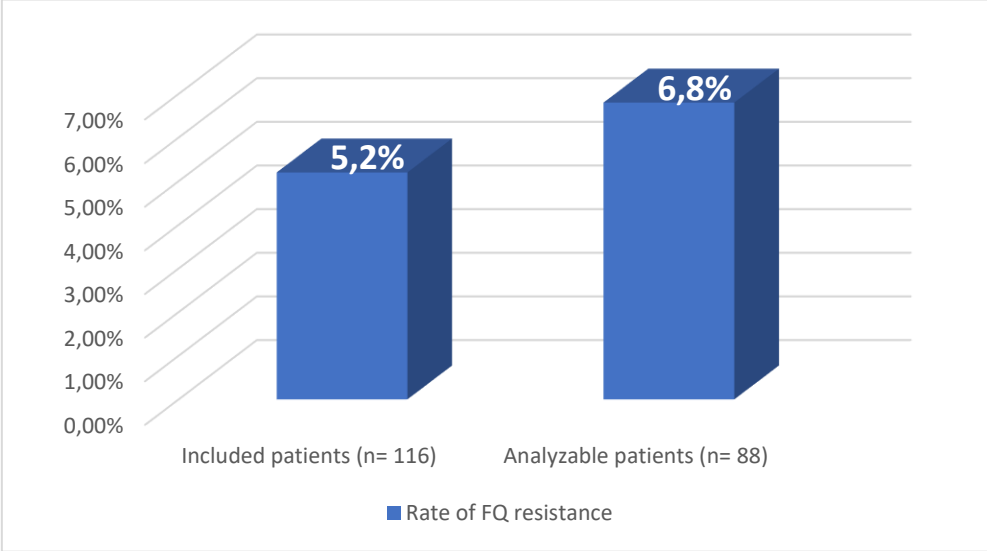
Q1= 1<sup>st</sup> quartile, Q3= 3<sup>rd</sup> quartile. CPN : psychotherapeutic center of Nancy. 3GC : 3rd generation cephalosporin. FQ : fluoquinolones. GFR : glomerular filtration rate.

<b>Characteristics</b>	<b>n (%) / Median (Q1 - Q3) (N=116)</b>
Age (years) median (Q1 -Q3)	28,5 (22-51,5)
Age > 65 years old	21 (18,1%)
Place of residence	
- Personal residence (residential homes, service residences)	114 (98,3%)
- Nursing home	1 (0,9%)
- CPN	1 (0,9%)
- Other	1 (0,9%)
<b>Personal background</b>	
Allergy or intolerance to 3GC	0 (0%)
Allergy or intolerance to FQ	0 (0%)
Diabetes	6 (5,2%)
Current pregnancy	1 (0,9%)
Urinary lithiasis	4 (3,4%)
Residual urine from neurologic or other cause	0 (0%)
Vesicoureteral reflux	2 (1,7%)
Urological act within 6 months	4 (3,4%)
Double J catheter in place	7 (6,0%)
Pyeloureteral junction syndrome	1 (0,9%)
Immunodepression	16 (13,8%)
Anatomic or fonctional solitary kidney	7 (6,0%)
Kidney or urinary tract tumor	0 (0%)
Chronic renal failure (GFR > 30ml/min)	2 (1,7%)
Chronic dialysis	0 (0%)
<b>Urological or nephrologic background (of the 14 patients)</b>	<b>14/116 (12,1%)</b>
- Repetition cystitis	4/14 (28,6%)
- Kidney transplant	4/14 (28,6%)
- Barret syndrome (bilateral nephrocalcinosis)	1/14 (7,1%)
- Polycystic ovary syndrome	1/14 (7,1%)
- Ureterohydronephrosis	2/14 (14,3%)
- Repetition pyelonephritis	2/14 (14,3%)



**Figure 13. Fluoroquinolone resistance rates in patients presenting to the ED with acute community-acquired pyelonephritis.**

*ED : emergency department. FQ : fluoroquinolones.*

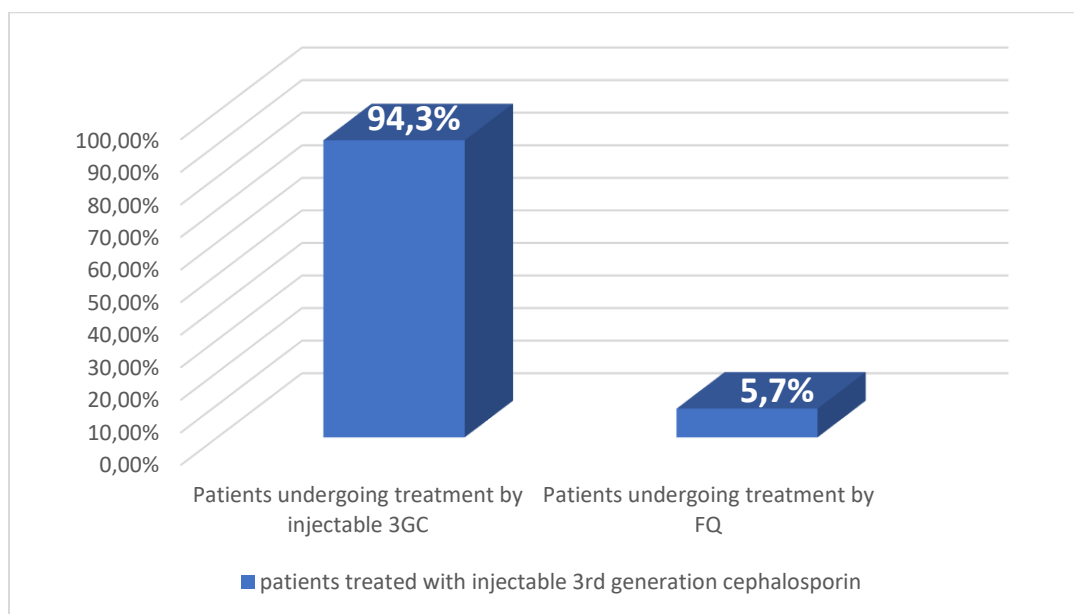


**Table 3. Risk factors associated with FQ resistance.**

*FQ : fluoroquinolones.*

Risk factors	Total		FQ resistance (n=6)		FQ sensitivity (n=82)		p-value
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Background</b>							
Patients > 65 years old	88	17 (19,3%)	6	2(33,3%)	82	15(18,3%)	0,33
Live in nursing home or long term care	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Chronic renal failure < or equal to 30ml/min	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Chronic dialysis	88	0	6	0	82	0	
Anatomic or fonctional solitary kidney	88	6(6,8%)	6	0(0,0%)	82	6(7,3%)	1,00
Urological act within 6 months	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Urinary lithiasis	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Kidney or urinary tract tumor	88	0	6	0	82	0	
Vesicoureteral reflux	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Residual urine from neurologic or other cause	88	0	6	0	82	0	
Pyeloureteral junction syndrome	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Immunodepression	88	12(13,6%)	6	0(0,0%)	82	12(14,5%)	0,59
Current pregnancy	88	0	6	0	82	0	
Kidney transplant	88	0	6	0	82	0	
<b>Events within 6 months</b>							
Treatment by FQ	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Treatment by ceftriaxone or cefotaxime	88	6(6,8%)	6	0(0,0%)	82	6(7,3%)	1,00
Treatment by amoxicilline	88	4(4,5%)	6	0(0,0%)	82	4(4,9%)	1,00
Treatment by amoxicilline-clavulanate	88	0	6	0	82	0	
Treatment by fosfomycine-trometamol	88	7(8,0%)	6	2(33,3%)	82	5(6,1%)	0,07
Treatment by nitrofurantoine	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Treatment by cotrimoxazole	88	0	6	0	82	0	
Treatment by an other antibiotic	88	4(4,5%)	6	0(0,0%)	82	4(4,9%)	1,00
Home hospitalization	88	1(1,1%)	6	0(0,0%)	82	1(1,2%)	1,00
Hospitalization (medecine, surgery, obsetrics, rehabilitation)	88	9(10,2%)	6	0(0,0%)	82	9(11,0%)	1,00
Urinary catheter	88	2(2,3%)	6	0(0,0%)	82	2(2,4%)	1,00
Urological act	88	0	6	0	82	0	
Home nursing care	88	2(2,3%)	6	0(0,0%)	82	2(2,4%)	1,00
Urinary infection	88	34(38,6%)	6	2(33,3%)	82	32(39,0%)	1,00
Urinary analysis positive to a FQ-resistant bacteria	88	0	6	0	82	0	
Urinary analysis positive to a ceftriaxone or cefotaxime-resistant bacteria	88	0	6	0	82	0	
Urinary analysis positive to a amoxicillin-resistant bacteria	88	4(4,5%)	6	0(0,0%)	82	4(4,9%)	1,00
Travel abroad	88	0	6	0	82	0	

**Figure 14. Proportion of patients treated with injectable 3rd generation cephalosporin while on fluoroquinolone therapy.**



**Table 4. Rate of resistance to each antibiotic tested.**

Antibiotic tested	N	n (%)
Entry of the antibiogram [Amoxicillin]	75	33 (31,4%)
Entry of the antibiogram [Amoxicillin-acid clavulanic]	76	21 (20,2%)
Entry of the antibiogram [Ceftriaxone]	76	1 (1,0%)
Entry of the antibiogram [Cefotaxime]	2	1 (1,0%)
Entry of the antibiogram [Ciprofloxacin]	1	1 (1,0%)
Entry of the antibiogram [Ofloxacin]	88	5 (4,8%)
Entry of the antibiogram [Levofloxacin]	1	1 (1,0%)
Entry of the antibiogram [Nalidixic acid]	1	1 (1,0%)
Entry of the antibiogram [Amikacin]	88	0
Entry of the antibiogram [Gentamicin]	86	6 (5,8%)
Entry of the antibiogram [Cotrimoxazole]	7	2 (1,9%)
Entry of the antibiogram [Piperacillin-Tazobactam]	66	1 (1,0%)

**Table 5. Proportion of patients with each germ found : combinaison of the first and the second bacteria.**

1st bacteria	2 <sup>nd</sup> bacteria	n (%)
Escherichia coli		62 (59,6%)
Klebsiella aerogunes		2 (1,9%)
Klebsiella oxycota		1 (1,0%)
Klebsiella pneumoniae		2 (1,9%)
Proteus mirabillis		3 (2,9%)
Staphylococcus saprophyticus		12 (11,5%)
Staphylococcus épidermidis		2 (1,9%)
Enterococcus faecalis		1 (1,0%)
Escherichia coli	Others (entéroccoccus faecalis, proteus mirabillis, streptococcus gallolyticus)	6 (5,7%)
Saphylococcus saprophyticus	Escherichia coli	1 (1,0%)
Enterococcus faecalis	Escherichia coli	1 (1,0%)
Streptococcus gallolyticus	Escherichia coli	1 (1,0%)
Proteus mirabilis	Entereoccus faecalis	1 (1,0%)
Others		9 (8,6%)
<b>TOTAL</b>		<b>n= 104</b>

**Table 8. Antibiotics administered in the ED.**

*ED : emergency department.*

Antibiotics administered in the ED	Number out of 116 patients n (%) (N=116)
Fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin or levofloxacin)	52 (44,9%)
3rd generation of cephalosporins (ceftriaxone or cefotaxime)	34 (29,3%)
Others <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tazocillin</li> <li>- Amikacin</li> <li>- Cefixime</li> <li>- Norfloxacin</li> </ul>	4 (3,4%)
No antibiotics administered	26 (22,4%)

**Table 9. Antibiotics prescribed at discharge.**

Antibiotics prescribed at discharge	Number out of 116 patients n(%) (N=116)
Fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin or levofloxacin)	76 (65,5%)
3rd generation of cephalosporins (ceftriaxone or cefotaxime)	30 (25,9%)
Others - Cefixime - Bactrim - Norfloxacin - Tazocillin - Cefotaxime and amikacin	5 (4,3%)
No antibiotics	5 (4,3%)

#### 4. Discussion

Whether in the total population (6/116 or 5.2%) or in the targeted population (6/88 or 6.8%), the rate fluoroquinolones resistance is lower than 10% and thus allows the prescription of fluoroquinolones and follows international recommendations (62).

Antibiotic resistance has a real impact in French emergency departments. Urinary tract infections are the second most frequent infections treated in EDs after pulmonary infections, and lead to a high prescription of antibiotics (1). Antibiotic prescriptions in EDs are made according to a probabilistic reasoning. Emergency physician often have to start antibiotics without having knowledge of the microorganism involved. Multiple criteria must then be taken into account such as infection site, history of antibiotic use, medical history or chosen route of administration (69).

According to our results, 5,7% of patients were treated with 3GC when they were eligible for treatment with fluoroquinolones. Therefore in 5,7% of cases prescription of 3GC was avoidable. This is probably mainly explained by unawareness of recommendations. Emergency physicians may either be uninformed about the existence of protocols and recommendations, their updates, or lack access to this informations.

However, in the pilot study in 2020 by Leforestier and al. (65) 62% of patients were receiving 3GC while only 15% were infected with FQ-resistant bacteria. Our study, conducted two years later, suggests an improvement in the antibiotics prescriptions.

The presence of guidelines in emergency departments should help improve the rate of the recommended antibiotic. Despite all, Goulet et al. (61) showed that only 60% of antibiotic prescriptions made in the emergency of parisian hospital complied with local recommendations available to physicians. We can note that the rate of this appropriate prescriptions had increased from 25 to 60% with the presence of a reference manual in the ED.

In the emergency department of the Nancy University Hospital, the antibiotic with the fourth highest rate of resistance was ofloxacin with 4.8% of cases. This explains why their prescription must imperatively follow the recommendations of the Société de Pathologie Infectieuses de la Langue Française and International recommendations.

In 2017, Bonnet et al (70) showed in a French multicenter study that re-evaluation of antibiotic therapy for urinary tract infections by the treating physician was done in 64.3% of cases. On the other hand, a 2019 French study (71), showed that probabilistic antibiotic therapy for urinary tract infections initially managed in the emergency department was re-evaluated in only 10.8% of cases by the attending physician. However, the population is not the same, in the Bonnet and al study, urinary tract infections were diagnosed by the attending physician, whereas in the second study, the diagnosis was made during a visit to the ED. This difference can be explained by the fact that a attending physician is more likely to reassess patients he has diagnosed, rather than those coming from the ED, and the fact that the importance of the reassessment may not be made clear enough to the ED patients.

Improving management of simple acute pyelonephritis requires this re-evaluation of antibiotic therapy. Involving the patient in her care by asking her to retrieve the urinary analysis results and contact her attending physician within 48/72 hours should be considered. Setting up post emergency consultations to re-evaluate these antibiotic treatments mainly for patients without general practionners or for whom therapeutic education might not be achievable should be considered too.

Our study has several limitations.

First, sample size is the main limitation. Indeed, because of the small number of patients, the study has a low statistical power. This also has an impact on the interpretation of the results since unfortunately, no association between risk factor for resistance and actual FQ has been made (table 3), so no resistance predictive model of fluoroquinolone resistance could be described in this study. No odds ratio could be calculated either.

Secondly, it should be noted that the study is monocentric, carried out only in the emergency department of the Nancy CHRU, external validation of these results is impossible.

Third, out of the 116 patients initially recruited, only 88 could be analyzed. There are several reasons for this. Some patients were recruited in two stages. That is, they met all the inclusion criteria, but their urinary analysis was in progress at the time of inclusion. They were assigned an anonymity number, and the urinary analysis and antibiotic susceptibility test results were subsequently completed. However, it was not uncommon to have a clinical history of simple acute pyelonephritis but with sterile urinary analysis. These patients were not retained as analyzable, since the criterion « sterile urinary analysis » was an exclusion criterion.

In addition, many patients were excluded because of the absence of functional urinary signs despite a positive urine dipstick and a febrile peak.

Also, due to the information was collected, relying on the patients recall of various events, accuracy of our data can be questioned.

Finally, antibiograms were not carried out by our laboratory in the same way for all urine cultures and fluoroquinolones resistance testing was not available for samples.

## **5. Conclusion**

Our study showed that the rate of fluoroquinolone resistance in patients consulting the emergency department for acute non-severe pyelonephritis was 5,2%. The Nancy University Hospital is therefore a site where resistance to fluoroquinolones is < 10%, thus allowing fluoroquinolones to be prescribed as first line.

Unfortunately, it was not possible in our study to assess predictive risk factors for fluoroquinolone resistance.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* oct 2016;4(5).
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2014;28(1):1-13.
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* déc 2010;7(12):653-60.
4. Waller TA, Pantin SAL, Yenior AL, Pujalte GGA. Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance in the United States. *Prim Care.* sept 2018;45(3):455-66.
5. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H, ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* janv 2007;16(1):115-23.
6. les-reins.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/07/les-reins.pdf>
7. uretere.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <http://anat-jg.com/PeritoineRetro/Uretere/uretere.pdf>
8. Yiou PR. Pr René Yiou CHU Henri Mondor, UPEC. :14.
9. 21-nephrologie\_8e-edition\_chap21.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: [http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/21-nephrologie\\_8e-edition\\_chap21.pdf](http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/21-nephrologie_8e-edition_chap21.pdf)
10. Hausfater P. La pyélonéphrite aiguë. 2011;8.
11. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
12. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) - PubMed [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903338/>
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine.* nov 2021;49(11):e1063.
14. Blanc AL, Vialle B, Lemaire X, Poissy J, Melliez H, François P, et al. [Chronic pyelonephritis and xanthogranulomatous pyelonephritis]. *Med Mal Infect.* juin 2011;41(6):339-42.
15. Drai J, Bessedé T, Patard JJ. Prise en charge des pyélonéphrites aiguës. *Progrès en Urologie.* nov 2012;22(14):871-5.
16. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections - EM consulte [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1230469/pdf/practice-guidelines-for-the-management-of-adult-co>
17. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/>

18. Antibiogramme | Protocole | Interprétation.
19. Haute Autorité de Santé - Choix et durée de l'antibiothérapie : Pyélonéphrite aiguë de la femme [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722914/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-pyelonephrite-aigue-de-la-femme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722914/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-pyelonephrite-aigue-de-la-femme)
20. Insuffisance rénale aiguë en 2017 : Prise en charge dans un hôpital non universitaire : un exemple de collaboration interprofessionnelle [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-573/insuffisance-renale-aigue-en-2017-prise-en-charge-dans-un-hopital-non-universitaire-un-exemple-de-collaboration-interprofessionnelle>
21. REIN-INFECTIEUX-2010-AGFILEminimizer.pdf [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <http://onclepaul.net/wp-content/uploads/2011/07/REIN-INFECTIEUX-2010-AGFILEminimizer.pdf>
22. Pyélonéphrite aiguë non compliquée [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-Cases/Chaines-publiques/Radiopediatrie/Pyelonephrite-aigüee-non-compliquee>
23. Schouman-Claeys E. Appareil urinaire<sup>[1]</sup>/génital masculin. :89.
24. 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.
25. Dubbs SB, Sommerkamp SK. Evaluation and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America.* nov 2019;37(4):707-23.
26. Physiopathologie des infections urinaires - [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-infection-urinaire/>
27. Kim B, Kim JH, Lee Y. Virulence Factors Associated With Escherichia coli Bacteremia and Urinary Tract Infection. *Ann Lab Med.* 1 mars 2022;42(2):203-12.
28. Schaffer JN, Pearson MM. Proteus mirabilis and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* oct 2015;3(5).
29. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. *Int J Environ Res Public Health.* 28 août 2020;17(17):6278.
30. Actualité sur la résistance aux fluoroquinolones | BVS [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://bvs.anses.fr/fr/node/797>
31. Honoré S, Lascols C, Malin D, Targaouchi R, Cattoir V, Legrand P, et al. [Investigation of the new QNR-based mechanism of quinolone resistance among enterobacterial strains isolated in Henri-Mondor hospital 2002-2005]. *Pathol Biol (Paris).* mai 2006;54(5):270-9.
32. Jolivet-Gougeon A. Quinolones Fluoroquinolones.
33. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* août 2014;22(8):438-45.
34. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet.* 14 mars 1998;351(9105):797-9.

35. Paton JH, Reeves DS. Fluoroquinolone antibiotics. Microbiology, pharmacokinetics and clinical use. *Drugs*. août 1988;36(2):193-228.
36. O'Donnell JA, Gelone SP. FLUOROQUINOLONES. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1 juin 2000;14(2):489-513.
37. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 3:9-14; discussion 44-48.
38. Laëtitia G. Pyélonéphrite aiguë de la femme. :3.
39. Recommandations internationales sur la prise en charge du sepsis et du choc septique : du neuf en 2016 | SRLF [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.srlf.org/article/recommandations-internationales-prise-charge-du-sepsis-du-choc-septique-du-neuf-2016>
40. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie*. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
41. de Lastours V, Fantin B. Résistance aux fluoroquinolones en 2010 : quel impact pour la prescription en réanimation ? *Réanimation*. juin 2010;19(4):347-53.
42. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues AM, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother*. févr 2013;68(2):461-70.
43. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li J, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2018;
44. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. [Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase: epidemiology, risk factors, and prevention]. *Rev Med Interne*. nov 2013;34(11):687-93.
45. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives)
46. Guessennnd N, Bremont S, Gbonon V, Kacou-NDouba A, Ekaza E, Lambert T, et al. Résistance aux quinolones de type qnr chez les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi à Abidjan en Côte d'Ivoire. *Pathologie Biologie*. 1 nov 2008;56(7):439-46.
47. Crémet L, Caroff N, Dauvergne S, Reynaud A, Lepelletier D, Corvec S. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in ESBL Enterobacteriaceae clinical isolates over a 1-year period in a French hospital. *Pathol Biol (Paris)*. juin 2011;59(3):151-6.
48. Salah FD, Soubeiga ST, Ouattara AK, Sadji AY, Metuor-Dabire A, Obiri-Yeboah D, et al. Distribution of quinolone resistance gene (qnr) in ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Lomé, Togo. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:104.

49. Bedoin M, Cazorla C, Lucht F, Berthelot P, Boyer M, Carricajo A, et al. Risk factors for quinolone-resistance in women presenting with *Escherichia coli* acute pyelonephritis. *Med Mal Infect.* mai 2014;44(5):206-16.
50. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022 : 2020 data. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339>
51. Bellini C, Troilet N. Résistance aux antibiotiques : état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien. *Rev Med Suisse.* 12 oct 2016;534:1699-702.
52. [Carbapenemase-producing enterobacteriae: epidemiology, strategies to control their spread and issues] - PubMed [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600328/>
53. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2 juin 2009;6(6):e1000084.
54. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017 [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france.-resultats-2017>
55. ESAC-Net AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf>
56. Rap18\_onerba\_synthese.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: [http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2018/Rap18\\_onerba\\_synthese.pdf](http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2018/Rap18_onerba_synthese.pdf)
57. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update - PubMed [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16223952/>
58. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
59. SPF. Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (SPARES) [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/infographie/surveillance-et-prevention-de-l-antibioresistance-en-etablissement-de-sante-spares>
60. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Lutte et prévention en France [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>
61. Goulet H, Daneluzzi V, Dupont C, Heym B, Page B, Almeida K, et al. [A prospective study of antibiotic prescribing in an emergency care unit]. *Med Mal Infect.* janv 2009;39(1):48-54.

62. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2011;52(5):e103-120.
63. Gennai S, Pavese P, Vittoz JP, Decouchon C, Remy S, Dumont O, et al. [Assessment of antibiotic prescriptions in the emergency department of a general hospital. Prospective analysis of 211 prescriptions]. *Presse Med*. janv 2008;37(1 Pt 1):6-13.
64. Trends and prediction of antimicrobial susceptibility in urinary bacteria isolated in European emergency departments: the EuroUTI 2010-2016 Study | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/74/10/3069/5525342>
65. Modeling the risk of fluoroquinolone resistance in non-severe community-onset pyelonephritis | SpringerLink [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03830-x>
66. Consommation d'antibiotiques et prévention de l'antibiorésistance en France en 2021 : où en sommes-nous ? [Internet]. [cité 3 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>
67. Lutte contre l'antibiorésistance : choix et durée de prescription des antibiotiques dans les infections bactériennes courantes [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3283973/fr/lutte-contre-l-antibioresistance-choix-et-duree-de-prescription-des-antibiotiques-dans-les-infections-bacteriennes-courantes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283973/fr/lutte-contre-l-antibioresistance-choix-et-duree-de-prescription-des-antibiotiques-dans-les-infections-bacteriennes-courantes)
68. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. In 2016 [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Tackling-drug-resistant-infections-globally%3A-final-O'Neill/4e7e9d12a3cb0f9fd77ae00fe7d4f16af5270894>
69. Antibiothérapie aux urgences - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069306001460>
70. Bonnet R, Pasquet E, Burel E, Tessier E, Couppey F, Piet E, et al. Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire de l'adulte en médecine libérale. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplement):S41.
71. Maudru A. Réévaluation par le médecin généraliste de l'antibiothérapie probabiliste des infections urinaires initialement prises en charge aux urgences. In 2019 [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/R%C3%A9valuation-par-le-m%C3%A9decin-g%C3%A9raliste-de-des-en-Maudru/b9c987de52da0505af9122e88866b0b6272bf63d>
72. Impact de l'antibiogramme ciblé dans le traitement des infections urinaires masculines à Entérobactéries. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2019;49(4):S57.
73. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 1 mars 2011;52(5):e103-20.

# ANNEXE

## ETUDE PYELONEPHRITE : FEUILLE A REMPLIR PAR L'URGENTISTE (2 PAGES) CHU/CH de ..... Investigateur local : .....

**Donner la lettre d'information à la patiente**  
**Noter dans l'observation que la patiente a consenti oralement à participer à l'étude**

Nom.....  
Prénom.....  
Date de naissance .....  
Date d'admission aux urgences .....  
n° épisode.....  
n° IPP .....

coller l'étiquette

### VÉRIFIER LES CRITÈRES D'INCLUSION

*Chaque ligne doit avoir au moins une case cochée OUI pour inclure la patiente*

- OUI  NON  sexe féminin  
OUI  NON  âge : 18 ans ou plus  
OUI  NON  brûlures mictionnelles OUI  NON  pollakiurie OUI  NON  urgences mictionnelles  
OUI  NON  température supérieure ou égale à 38°C OUI  NON  douleur spontanée ou provoquée d'une fosse lombaire  
OUI  NON  ECBU prélevé aux urgences  
OUI  NON  nitrites sur la bandelette urinaire OUI  NON  leucocytes sur la bandelette urinaire  
OUI  NON  diagnostic de pyélonéphrite probable ou certain à la sortie des urgences  
OUI  NON  la patiente a donné son consentement oral pour participer à l'étude  
OUI  NON  la lettre d'information a été remise à la patiente

### VÉRIFIER L'ABSENCE DE CRITÈRE D'EXCLUSION

*Tout doit être coché OUI pour inclure la patiente*

- OUI  NON  la patiente n'a pas pris d'antibiotique dans les 24 h précédant l'arrivée aux urgences  
OUI  NON  la patiente n'est pas transférée d'un service médecine/chirurgie/obstétrique ou d'un SSR  
OUI  NON  la patiente n'a pas de sonde urinaire à demeure à l'arrivée aux urgences  
OUI  NON  la patiente n'a pas de signes de sepsis (selon le consensus Sepsis-3 de 2016) ou de choc septique  
OUI  NON  la patiente n'a pas d'indication à un drainage en urgence des voies urinaires (cocher NON si seulement sondage vésical)  
OUI  NON  le résultat de l'ECBU (culture et/ou antibiogramme) n'est pas connu de l'urgentiste lors de l'inclusion

### LIEU DE RÉSIDENCE

- OUI  NON  domicile personnel (dont foyer-logement, résidence-service) OUI  NON  EHPAD  
OUI  NON  Hôpital en Service de Soins Longue Durée  
OUI  NON  autre lieu de résidence : .....

### ANTÉCÉDENTS RAPPORTÉS A LA CONNAISSANCE DE L'URGENTISTE

- OUI  NON  allergie/intolérance aux céphalosporines OUI  NON  grossesse en cours  
OUI  NON  allergie/intolérance aux fluoroquinolones OUI  NON  patiente fragile de plus de 65 ans  
OUI  NON  diabète OUI  NON  immunodépression  
OUI  NON  lithiase urinaire OUI  NON  reflux vésico-urétéral  
OUI  NON  résidu vésical d'origine neurologique ou autre  
OUI  NON  acte urologique dans les 6 mois précédents  
OUI  NON  sonde urétérale (double J) en place  
OUI  NON  syndrome de la jonction pyélo-urétérale  
OUI  NON  rein unique anatomique ou fonctionnel  
OUI  NON  tumeur rénale ou des voies urinaires  
OUI  NON  insuffisance rénale chronique avec clairance créatinine < 30 ml/min  
OUI  NON  dialyse chronique  
OUI  NON  autre anomalie urologique : .....

**Cocher NON  si la donnée n'est pas présente**

**page 1/2**

**ETUDE PYELONEPHRITE : FEUILLE A REMPLIR PAR L'URGENTISTE (2 PAGES)**

CHU/CH de ..... Investigateur local : .....

**EVENEMENTS DANS LES 6 MOIS PRECEDENTS (RAPPORTES A LA CONNAISSANCE DE L'URGENTISTE)**

- OUI  NON  hospitalisation à domicile  
OUI  NON  soins infirmiers à domicile  
OUI  NON  sonde urinaire  
OUI  NON  séjour à l'étranger pendant au moins une nuit  
Si oui, préciser le(s) pays concerné(s) .....
- OUI  NON  Séjour en DOM-TOM pendant au moins une nuit  
Si oui, préciser le(s) DOM-TOM concerné(s) .....
- OUI  NON  hospitalisation (médecine chirurgie obstétrique ou SSR)  
OUI  NON  infection urinaire  
OUI  NON  ECBU prélevé (quel que soit le résultat)  
OUI  NON  ECBU positif pour une bactérie résistante aux fluoroquinolones  
OUI  NON  ECBU positif pour une bactérie résistante à la ceftriaxone ou au cefotaxime  
OUI  NON  ECBU positif pour une bactérie résistante à l'amoxicilline  
OUI  NON  traitement par amoxicilline  
OUI  NON  traitement par amoxicilline-clavulanate  
OUI  NON  traitement par ceftriaxone ou cefotaxime  
OUI  NON  traitement par une autre céphalosporine  
OUI  NON  traitement par cotrimoxazole  
OUI  NON  traitement par nitrofurantoïne  
OUI  NON  traitement par fosfomycine-trometamol  
OUI  NON  traitement par d'autres antibiotiques : .....

**TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PRESCRIT AUX URGENCES**

- OUI  NON  ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine  
OUI  NON  ceftriaxone ou cefotaxime  
OUI  NON  piperacilline-tazobactam  
OUI  NON  imipenem ou meropenem ou ertapenem ou doripenem  
OUI  NON  amikacine  
OUI  NON  autre antibiotique n°1 : .....  
OUI  NON  autre antibiotique n°2 : .....  
OUI  NON  autre antibiotique n°3 : .....  
OUI  NON  autre antibiotique n°4 : .....  
OUI  NON  autre antibiotique n°5 : .....

**TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PRESCRIT A LA SORTIE DES URGENCES**

- OUI  NON  ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine  
OUI  NON  ceftriaxone ou cefotaxime  
OUI  NON  autre antibiotique n°1 : .....  
OUI  NON  autre antibiotique n°2 : .....

**ORIENTATION A LA SORTIE DES URGENCES**

- OUI  NON  retour à domicile OUI  NON  hospitalisation en USI/USC  
OUI  NON  hospitalisation en médecine/chirurgie/obstétrique OUI  NON  décès  
OUI  NON  sortie avant la fin des soins (avec ou sans l'accord médical/paramédical)  
OUI  NON  autre : .....

**Cocher NON  si la donnée n'est pas présente**

**page 2/2**

VU

NANCY, le 15 mai 2023  
Le Président de Thèse

**Professeur Tahar CHOUHED**

NANCY, le 22 mai 2023  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 12982C

NANCY, le 23 mai 2023

La Présidente de l'Université de Lorraine

**Madame Hélène BOULANGER**



---

## RESUME DE LA THESE

**Introduction :** Les infections urinaires sont le deuxième syndrome infectieux le plus courant dans les services d'accueil des urgences, derrière les infections pulmonaires. Selon les recommandations, la stratégie thérapeutique des pyélonéphrites aiguë simple communautaire prend en compte le taux de résistance aux fluoroquinolones. Cependant, ce taux varie en fonction dans le temps et l'espace. Par ailleurs, l'émergence de germes résistants est un problème majeur de santé publique.

**Objectif :** L'objectif de ce travail est d'identifier les patientes à faible risque de résistance aux fluoroquinolones parmi celles se présentant aux service des Urgences du CHRU de Nancy pour une pyélonéphrite aiguë communautaire non grave.

**Résultats :** Sur la période du 1<sup>er</sup> mai 2021 au 1<sup>er</sup> mai 2022, 116 patientes ont été inclus, 28 antibiogrammes étaient indisponibles. *Escherichia coli* était retrouvé dans 59,6% des cas. 65,5% (76/116) des patientes avaient une prescription de fluoroquinolones à la sortie des urgences et 25,9% (30/116) des patientes avaient des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G). La proportion de patientes avec une résistance aux fluoroquinolones dans la population totale était de 5,2% (6/116), et 6,8% (6/88) dans la population cible. 5,7% des patientes étaient traitées par C3G alors qu'elles relevaient d'un traitement par fluoquinolones orales.

**Conclusion :** Le taux de résistance aux fluoroquinolones dans notre population de patiente est inférieur à 10%, correspondant donc aux recommandations actuelles. Cependant, une étude de plus grande envergure serait nécessaire pour modéliser le risque individuel d'antibiorésistance.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Fluoroquinolone resistance in patients consulting the emergency department for non severe acute community pyelenophritis

---

**THESE : MEDECINE SPECIALISEE – Médecine d'urgence, 2023**

---

**MOTS CLES :** pyélonéphrite, résistance bactérienne, ECU, antibiothérapie.

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine, Maïeutique et métiers de la Santé**

9 Avenue de la Forêt de Haye,

54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---