

Etude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France

Période mars 2012 – février 2015

| Mai 2016

Etude réalisée conjointement par :

Le Pôle Epidémiologie des Produits de Santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne

Pierre Nguyen, Fanny Raguideau, Annie Rudnichi, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik

et

La Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Ingrid Chau, Isabelle Pellanne, Nathalie Morgensztejn, Caroline Semaille

Résumé

Contexte

La nitrofurantoïne est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes. Elle est connue pour présenter peu de résistance mais également pour être responsable d'effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires et d'atteintes hépatiques. Compte tenu de ce profil de risque, les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été restreintes en mars 2012. Désormais, en traitement curatif des cystites, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque d'une part la cystite est documentée due à des germes sensibles et d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes).

Objectif

L'objectif principal de cette étude était d'identifier le profil des patients traités par nitrofurantoïne orale en France entre le 1^{er} mars 2012 et le 28 février 2015 et d'évaluer le respect des indications de l'AMM en étudiant notamment la prévalence de la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

Méthode

Une cohorte de patients initiateurs de nitrofurantoïne sur la période d'étude a été identifiée à partir de la base de données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie. Elle contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins.

Le critère de jugement principal pour évaluer le respect de l'AMM était la réalisation d'un ECBU en relation avec l'antibiothérapie par nitrofurantoïne. Un ECBU a été qualifié d'ECBU dans un contexte d'infection documentée si sa réalisation intervenait 7 à 2 jours avant la délivrance de la nitrofurantoïne et d'ECBU dans un contexte de traitement probabiliste s'il était réalisé dans les 2 jours précédant la date de délivrance de la nitrofurantoïne ou s'il était prescrit en même temps que la nitrofurantoïne et réalisé dans le jour suivant la date de délivrance de la nitrofurantoïne.

Résultats

La population d'étude était constituée de 7660 patients dont 85,4% de femmes âgées en moyenne de 56,9 ans et 14,6 % d'hommes âgés en moyenne de 66,6 ans. Sur la période d'étude, 10390 cures de nitrofurantoïne ont été délivrées. Une utilisation non conforme à l'indication de l'AMM était retrouvée dans 60% des cures, avec une délivrance chez les hommes dans 15% des cures et, chez les femmes, une délivrance sans réalisation d'un ECBU dans 45% des cures. Un ECBU dans un contexte d'infection

documentée était effectuée dans 26% des cures et un ECU dans un contexte de traitement probabiliste dans 14% des cures. Une utilisation non conforme à l'AMM était retrouvée significativement moins fréquemment à l'initiation de nitrofurantoïne qu'au cours des cures ultérieures (55,9% vs 69,4%, $p < 0,0001$). Malgré une légère baisse du nombre de délivrances à partir de mars 2014, il n'a pas été mis en évidence de modifications notables de la réalisation d'un ECU au cours de la période d'étude. Il convient également de noter que chez les femmes, 8% des initiations de nitrofurantoïne ont été délivrées pour une durée de traitement supérieure à 7 jours (2 boîtes).

Conclusion

Malgré les lettres successives adressées à l'ensemble de professionnels de santé en 2012 et 2014, le respect des indications de l'AMM et des recommandations de bonne pratique relatives à la réalisation d'un ECU est insuffisant puisqu'environ 60% des délivrances de nitrofurantoïne ne sont pas conformes à l'AMM.

Table des matières

Résumé.....	2
Table des matières	5
Table des tableaux.....	7
Table des figures.....	8
Table des annexes	9
Abréviations	10
1 Contexte	11
2 Objectifs de l'étude	13
2.1 Objectif principal	13
2.2 Objectifs secondaires	13
3 Matériel et méthodes.....	14
3.1 Type d'étude.....	14
3.2 Source des données.....	14
3.3 Population de l'étude	14
3.4 Définition des critères de jugement.....	15
3.4.1 Informations pratiques prises en compte pour définir les critères de jugement	15
3.4.2 Définition de la fenêtre de recueil des ECBU	15
3.4.3 Définition des critères de jugements principaux	16
3.4.4 Définition des critères de jugement de l'analyse de sensibilité.....	17
3.4.5 Nature des antibiothérapies par nitrofurantoïne en fonction des ECBU.....	18
3.5 Données recueillies	18
3.5.1 Données relatives aux patients initiateurs.....	18
3.5.2 Données relatives aux prescriptions et dispensations de nitrofurantoïne	18
3.5.3 Données relatives aux cures de traitement par nitrofurantoïne (données calculées)	19
3.5.4 Données relatives à la réalisation d'un ECBU.....	19
3.5.5 Données relatives aux antécédents d'antibiothérapie	19
3.6 Analyses statistiques	20
4 Résultats.....	21
4.1 Caractéristiques des femmes et de leurs cures de traitement	21
4.1.1 Description des femmes à l'initiation.....	21
4.1.2 Cures de nitrofurantoïne et comparaison de la population d'étude de sexe féminin recevant plusieurs cures à celle recevant une cure unique	24
4.1.3 Prévalence des ECBU dans la population de sexe féminin et évaluation du respect de l'indication de la nitrofurantoïne	26
4.2 Caractéristiques des hommes et de leurs cures de traitement	26
4.2.1 Description des hommes à l'initiation.....	26
4.2.2 Cures de nitrofurantoïne et comparaison de la population d'hommes recevant plusieurs cures à celle recevant une cure unique.....	29

4.3	Evaluation du respect de l'indication de la nitrofurantoïne.....	31
4.4	Déterminants de la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée et d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste	32
4.4.1	Déterminants de la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée.....	32
4.4.2	Déterminants de la réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste ..	36
5	Discussion	39
5.1	Conformité de l'utilisation de la nitrofurantoïne à l'AMM.....	39
5.1.1	Au regard de la population cible	39
5.1.2	Au regard de la réalisation d'un ECBU	39
5.1.3	Au regard du schéma d'administration.....	41
5.2	Forces de l'étude	42
5.3	Limites de l'étude	42
6	Conclusion	44
7	Bibliographie	45
8	ANNEXES.....	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes et des cures de traitement à l'initiation (n=6542)	22
Tableau 2 : Antécédents de délivrances d'antibiotiques des cystites avant l'initiation	23
Tableau 3 : Distribution des effectifs de cures selon le rang de la cure.....	24
Tableau 4 : Taux et nature des ECBU	26
Tableau 5 : Caractéristiques des hommes et des cures de traitement à l'initiation (n=1118)	28
Tableau 6 : Distribution des effectifs de cures selon le rang de la cure.....	29
Tableau 7 : Conformité des antibiothérapies par nitrofurantoïne à l'indication de l'AMM sur l'ensemble des cures et à l'initiation dans la population d'étude totale	31
Tableau 8 : Conformité des antibiothérapies par nitrofurantoïne à l'indication de l'AMM sur l'ensemble des cures et à l'initiation dans la population d'étude totale (analyse de sensibilité).....	32
Tableau 9 : Fréquence et facteurs associés à la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée chez les femmes traitées par nitrofurantoïne	34
Tableau 10 : Fréquence et facteurs associés à la réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste chez les femmes traitées par nitrofurantoïne	37

Table des figures

Figure 1 : Algorithme des critères de jugement réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée et réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste	17
Figure 2 : Algorithme des critères de jugement de l'analyse de sensibilité.....	18
Figure 3 : Distribution de l'âge à l'initiation dans la population de sexe féminin	21
Figure 4 : Distribution du délai entre 2 cures de traitement dans la population de sexe féminin	25
Figure 5 : Distribution de l'âge à l'initiation dans la population de sexe masculin	27
Figure 6 : Distribution du délai entre 2 cures de NTF dans la population de sexe masculin	30

Table des annexes

Annexe 1– rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP de Furadantine	46
Annexe 2 - liste des variables de biologie	48
Annexe 3 - Distribution du délai entre la date de réalisation d'un ECBU et la date de délivrance de la nitrofurantoïne	48
Annexe 4 - Algorithmes de construction des covariables facteurs de risque de complication	49
Annexe 5 - Algorithme de construction des covariables d'antibiothérapies	51
Annexe 6 - Ventilation des montants remboursés au titre des soins de ville et de l'hospitalisation privée pour des soins exécutés en 2010, suivant leur mois de remboursement [13]	52

Abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (Classification)
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – version 10
CIP	Code identifiant de présentation
CMU-C	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EBLSE	Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie
ET	Ecart-type
LPP	Liste des Produits et Prestations
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
NTF	Nitrofurantoïne
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TMP-SMX	Triméthoprim-sulfaméthoxazole

1 Contexte

La nitrofurantoïne (FURADANTINE®, FURADOINE®¹) est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes.

Elle est connue pour être responsable d'effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles) et d'atteintes hépatiques (hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques, hépatites chroniques, cirrhoses) pouvant conduire dans de rares cas à une issue fatale [1]–[5]. Ces réactions sont plus graves (fibrose, cirrhose) et plus fréquentes, voire très fréquentes, lors de durées d'exposition plus longues (>1 mois). De plus, ces effets indésirables graves ont été identifiés comme pouvant être liés à un mécanisme immuno-allergique. Néanmoins en termes d'efficacité, la nitrofurantoïne garde un intérêt microbiologique majeur vis-à-vis des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu dont l'émergence représente une préoccupation de santé publique en raison de la difficulté de leur prise en charge.

En mars 2012, la réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit a conduit à restreindre les indications de la nitrofurantoïne au traitement curatif de la cystite chez la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte, sous réserve d'une documentation microbiologique et lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne pouvait être utilisé par voie orale. La posologie est de 150 à 300 mg (3 à 6 gélules) par jour, en 3 prises journalières pour la femme adulte et de 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte, pour la petite fille à partir de 6 ans et l'adolescente. La durée de traitement recommandée est de 5 à 7 jours.

L'utilisation de la nitrofurantoïne peut également être envisagée en traitement probabiliste en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou selon l'existence d'antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes.

La nitrofurantoïne est contre-indiquée en traitement prolongé continu ou intermittent et chez les patientes présentant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (Annexe 1).

En janvier 2014, la Commission de Transparence a considéré que le service médical rendu restait important dans les indications de l'AMM et a émis un avis favorable au maintien de son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux [6].

Les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) de décembre 2015 mentionnent la place de la nitrofurantoïne dans les différentes infections urinaires bactériennes

¹ La commercialisation de FURADOINE® a été arrêtée le 16/04/2013

communautaire de l'adulte et distinguent 3 algorithmes pour la prise en charge thérapeutique des cystites en fonction de leur sévérité [7].

Concernant la cystite aiguë simple, la SPILF recommande une antibiothérapie probabiliste avec en 1^{ère} intention la fosfomycine-trométamol en dose unique, en 2^{ème} intention le pivmécillinam pendant 5 jours et en 3^{ème} intention une fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine) ou la nitrofurantoïne pendant 5 jours.

Concernant la cystite aiguë à risque de complications, la SPILF recommande de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme. La cystite aiguë à risque de complication est définie par la présence d'au moins un des facteurs de risque suivant: anomalie organique ou fonctionnelle, grossesse, immunodépression grave, femmes âgées de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité (critères de Fried) ou femmes de plus de 75 ans, insuffisance rénale chronique sévère.

En traitement curatif (selon l'antibiogramme), sont recommandés en 1^{ère} intention l'amoxicilline pendant 7 jours, en 2^{ème} intention le pivmécillinam pendant 7 jours, en 3^{ème} intention la nitrofurantoïne pendant 7 jours et en 4^{ème} intention le triméthoprime pendant 5 jours puis par ordre alphabétique l'association amoxicilline-acide clavulanique ou le céfixime ou une fluoroquinolone ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). En traitement probabiliste, la SPILF recommande en 1^{ère} intention la nitrofurantoïne.

Après réception de l'antibiogramme, une réévaluation systématique doit être effectuée avec éventuellement un changement de molécule pour limiter les risques de toxicité.

Enfin, concernant la cystite aiguë récidivante, définie par la survenue de 4 épisodes pendant une période de 12 mois, le traitement curatif recommandé est similaire à celui d'une cystite simple.

Malgré les restrictions d'indication de mars 2012 et la diffusion successive de lettres aux professionnels de santé (mars 2012 puis en mars 2014) rappelant notamment le risque potentiellement fatal d'atteintes hépatiques et pulmonaires, les résultats de la dernière enquête officielle de pharmacovigilance sur la période 01/07/2010 au 31/05/2014 montrent une persistance des cas d'atteintes hépatiques et pulmonaires ainsi qu'un mésusage, notamment en ce qui concerne les schémas d'administration non conformes, en particulier des traitements prolongés continus ou séquentiels[8]. De plus, il a été observé une utilisation hors AMM dans la prophylaxie des infections urinaires et plus rarement chez l'homme. Sur la base des données de notification de la pharmacovigilance, il était toutefois difficile de déterminer si l'utilisation restait dans le cadre de l'indication, car soit l'antibiogramme, soit les antécédents d'infection urinaire n'étaient pas documentés.

Dans ce contexte, une étude d'utilisation a été souhaitée afin de documenter le profil des patients traités et d'évaluer le respect des indications de l'AMM.

2 Objectifs de l'étude

2.1 Objectif principal

-Identifier le profil des patients traités et évaluer le respect des indications de l'AMM en étudiant notamment la prévalence de la réalisation d'un ECU.

2.2 Objectifs secondaires

-Apprécier le schéma d'administration (recherche de traitements prolongés continus ou séquentiels).

-Identifier les déterminants du caractère documenté ou probabiliste des traitements par nitrofurantoïne.

3 Matériel et méthodes

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB).

3.2 Source des données

L'EGB est un échantillon au 1/97e représentatif des sujets affiliés aux régimes obligatoires de l'Assurance maladie, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins (médicaments inclus). Pour plus de 520 000 sujets protégés par le régime général de l'Assurance-maladie (hors étudiants et fonctionnaires), l'EGB collige depuis 2003, outre les données relatives aux consommations de soins (date de soin, nature de la prestation et codage détaillé de la prestation (biologie, dispositifs médicaux, code CIP des médicaments), des données sociodémographiques (âge, sexe, notion de couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), date de décès et département de résidence) et, pour les patients mis en affections de longue durée (ALD), le motif d'exonération (pathologie codée selon la classification CIM-10).

Depuis mars 2011, les ressortissants du régime agricole et du régime social des indépendants (RSI) sont intégrés à l'EGB, assurant ainsi à cet échantillon une représentativité des comportements sanitaires de 85,6 % de la population résidente en France.

De plus l'EGB contient également depuis 2005 les données d'hospitalisation du programme de médicalisation des systèmes d'information de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI MCO), collectées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) et restituées une fois par an en milieu d'année. Seuls les champs Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) des années 2012 et 2013 ont été utilisés, les données de l'année 2014 n'étant pas encore disponible au moment de l'étude. Le PMSI-MCO renseigne sur les hospitalisations de court séjour, et notamment sur les actes effectués (classification CCAM), les dispositifs médicaux implantés, la pathologie ayant motivé l'hospitalisation (diagnostic principal ou DP) et les pathologies associées ou concomitantes (diagnostic relié (DR) ou associé (DAS)).

L'EGB constitue un excellent outil pour étudier l'utilisation d'un médicament en vie réelle en France.

3.3 Population de l'étude

Critères d'inclusion :

- patients ayant eu au moins une délivrance de nitrofurantoïne orale entre le 01/03/2012 et le 28/02/2015,
- patients initiant un traitement par nitrofurantoïne sur la période d'étude (pas de délivrance de nitrofurantoïne pendant l'année précédente).

3.4 Définition des critères de jugement

L'antibiogramme n'est pas un acte biologique tracé dans l'EGB. Cependant il est systématiquement réalisé en présence d'un ECBU objectivant une infection probable [9]. Ainsi, le critère principal de jugement retenu pour mesurer la réalisation d'une documentation biologique a été la réalisation d'un ECBU (Annexe 2).

3.4.1 Informations pratiques prises en compte pour définir les critères de jugement

3.4.1.1 Informations pratiques sur le diagnostic microbiologique

Les 2 informations pratiques suivantes sur le diagnostic microbiologique ont été prises en compte pour définir les critères de jugements :

- d'une part, la nécessité de réaliser le prélèvement des urines avant le début de l'antibiothérapie dans le cadre d'un ECBU associé à un traitement documenté ou à un traitement probabiliste (la présence d'antibiotiques pouvant fausser ou négativer les résultats),
- d'autre part, un délai de rendu des résultats de 2 jours au minimum à partir de l'ensemencement du prélèvement pour les ECBU avec antibiogramme (1 jour au minimum pour le rendu des résultats des analyses microbiologiques + 1 jour supplémentaire au minimum lors de la réalisation d'un antibiogramme).

3.4.1.2 Cas dans lesquels un ECBU doit être réalisé et définition de la fenêtre de recueil des ECBU

Les recommandations 2015 de la SPILF recommandent qu'un ECBU soit réalisé dans les cas suivants :

- en cas de cystite aiguë à risque de complication, que le traitement soit différé ou probabiliste,
- en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les 2 semaines faisant suite à un traitement probabiliste d'une cystite aiguë simple ou à risque de complication,
- deux semaines avant le début d'une antibioprophylaxie (contre-indication de la nitrofurantoïne).

3.4.2 Définition de la fenêtre de recueil des ECBU

La fréquence de réalisation des ECBU a donc été étudiée sur un intervalle de 8 jours, débutant 7 jours avant la date de délivrance de nitrofurantoïne et se terminant 1 jour après pour les raisons suivantes :

- d'une part, notre étude ne s'intéressant pas aux ECBU de surveillance qu'ils soient réalisés dans les jours suivant l'arrêt du traitement ou précocement (dans les jours suivant le début de l'antibiothérapie), les ECBU réalisés 1 jour après la délivrance de la nitrofurantoïne n'ont donc pas été pris en compte,
- d'autre part, un délai de 7 jours entre la réalisation de l'ECBU et la délivrance de la nitrofurantoïne a été jugé suffisant pour recueillir les ECBU associés aux traitements documentés en prenant en compte les étapes successives de réalisation d'un ECBU (2 jours minimum) et de prescription et de délivrance de la nitrofurantoïne.

3.4.3 Définition des critères de jugements principaux

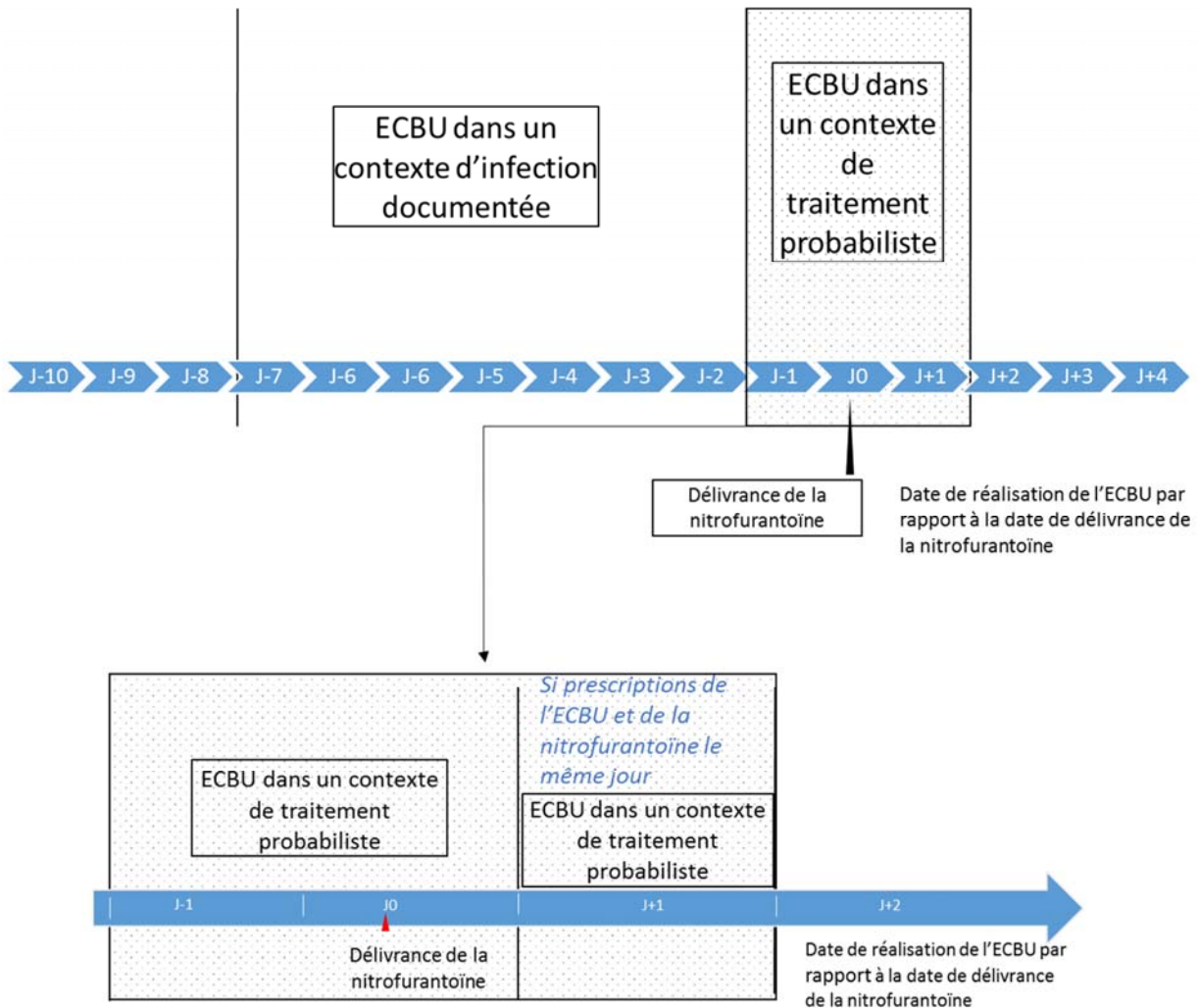
3.4.3.1 *Définition du critère de jugement réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée*

Compte tenu de ces éléments et de la distribution du délai entre la date de réalisation d'un ECBU et de la date de délivrance de la nitrofurantoïne (Annexe 3), l'ECBU a été qualifié d'ECBU dans un contexte d'infection documentée si sa réalisation intervenait 7 à 2 jours avant la délivrance de la nitrofurantoïne (Figure 1).

3.4.3.2 *Définition du critère de jugement réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste*

Compte tenu de l'observation de toutes les distributions de délais possibles entre les différentes dates de prescription et de délivrance de nitrofurantoïne et d'ECBU, l'ECBU a été qualifié d'ECBU dans un contexte de traitement probabiliste s'il était réalisé dans les 2 jours précédant la date de délivrance de la nitrofurantoïne ou s'il était prescrit en même temps que la nitrofurantoïne et réalisé dans le jour suivant la date de délivrance de la nitrofurantoïne (Figure 1).

Figure 1 : Algorithme des critères de jugement réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée et réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste

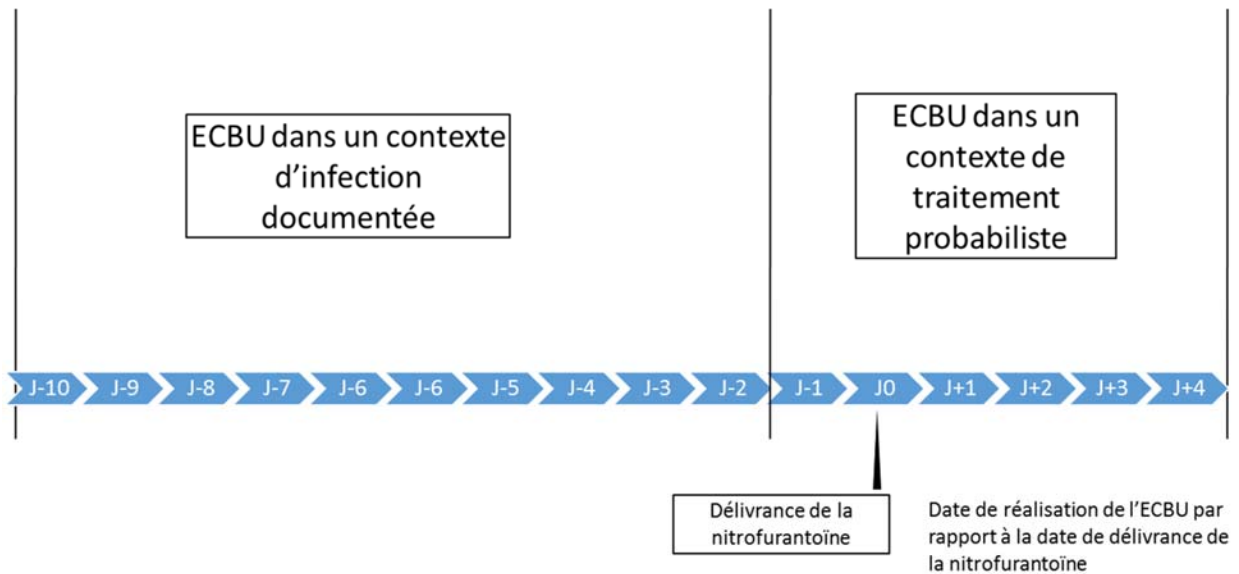


3.4.4 Définition des critères de jugement de l'analyse de sensibilité

Afin de prendre en compte une période de réalisation de l'ECBU (par rapport à la délivrance de nitrofurantoïne) plus importante, une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant un intervalle de 14 jours, débutant 10 jours avant la délivrance de nitrofurantoïne et finissant 4 jours après. Les définitions des critères de jugement étaient les suivantes :

- un ECUB était qualifié d'ECBU dans un contexte d'infection documentée si sa réalisation intervenait 10 à 2 jours avant la délivrance de la nitrofurantoïne,
- un ECUB était qualifié d'ECBU dans un contexte de traitement probabiliste s'il était réalisé dans un intervalle de 2 jours précédant la date de délivrance de la nitrofurantoïne à 4 jours suivant la délivrance de nitrofurantoïne (Figure 2).

Figure 2 : Algorithme des critères de jugement de l'analyse de sensibilité



3.4.5 Nature des antibiothérapies par nitrofurantoïne en fonction des ECBU

Pour interpréter la nature documentée ou probabiliste des traitements délivrés en fonction des ECBU, il faut noter que le cas de multiples ECBU remboursés et recueillis pour une même délivrance a été traité en ne retenant que l'ECBU le plus ancien sur la fenêtre de recueil. Par conséquent, la sélection d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée était privilégiée par rapport à un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste.

3.5 Données recueillies

3.5.1 Données relatives aux patients initiateurs

- âge,
- genre,
- CMU-C,
- facteurs de risque de complication: anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, grossesse, âge supérieur à 75 ans, immunodépression (comorbidité VIH ou traitements immunosuppresseurs), insuffisance rénale chronique sévère, diabète (plus considéré comme un facteur de risque dans les recommandations de la SPILF de 2015).

Les algorithmes de construction de ces covariables sont détaillés dans l'Annexe 4.

3.5.2 Données relatives aux prescriptions et dispensations de nitrofurantoïne

- spécialité médicale du médecin prescripteur,
- nombre et dates de prescription,

- nombre et dates de délivrance.

3.5.3 Données relatives aux cures de traitement par nitrofurantoïne (données calculées)

- nombre de cures,
- durée de traitement (nombre de boîtes),
- cures répétées mensuellement (délivrance d'au moins 1 cure par mois pendant 3 mois consécutifs).

Le patient était considéré comme suivant une même cure de nitrofurantoïne tant que l'intervalle entre deux délivrances n'excédait pas 7 jours pour les conditionnements de nitrofurantoïne de 21 unités et 8 jours pour les conditionnements de 30 unités. Au-delà de 7 jours entre deux délivrances, le patient était considéré comme commençant une nouvelle cure.

La recherche de cures répétées mensuellement avait pour but d'approcher un cas précis d'antibioprophylaxie caractérisé par une prise de traitement séquentielle et mensuelle.

3.5.4 Données relatives à la réalisation d'un ECBU

- nombre et dates de réalisation,
- nombre et dates de prescription.

3.5.5 Données relatives aux antécédents d'antibiothérapie

Le nombre et les dates de délivrance des antibiotiques délivrés dans les mois précédant la délivrance de nitrofurantoïne ont été recueillis.

La délivrance d'antibiotiques a été étudiée dans les 15 jours, 90 jours, 180 jours et un an précédant l'initiation du traitement par nitrofurantoïne afin de rechercher notamment :

- des potentiels échecs de traitement d'une antibiothérapie des cystites,
- des facteurs de risque des infections urinaires à EBLSE,
- des antécédents d'antibiothérapie des cystites.

Pour cela, les antibiotiques systémiques spécifiquement recherchés étaient :

- les antibiotiques recommandés dans la prise en charge des cystites (fosfomycine trométamol, pivmécillinam, fluoroquinolone, amoxicilline - acide clavulanique, amoxicilline, TMP-SMX, céfixime)[7],
- les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes reconnus dans la littérature comme étant un facteur de risque de colonisation par des bactéries productrices (BLSE) (céphalosporine de 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} génération, fluoroquinolone et amoxicilline et inhibiteur d'enzyme)[10], [11].

Les données sur le pivmécillinam n'ont été recueillies qu'à partir du 25/07/13, date à laquelle il était inscrit sur la liste des produits remboursables.

La présence d'une cystite récidivante a été définie par la délivrance de plus de 4 antibiotiques des cystites dans l'année précédant la délivrance de nitrofurantoïne.

Les algorithmes de construction de ces covariables sont détaillés dans l'Annexe 5.

3.6 Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été réalisées pour étudier le profil des sujets de la cohorte selon le sexe. Compte tenu du potentiel mécanisme immuno-allergique des effets indésirables de la nitrofurantoïne, les caractéristiques des sujets ont été comparées en analyse bivariée selon qu'ils recevaient une seule cure ou plusieurs.

Les prévalences des ECBU sur respectivement l'ensemble des cures, les initiations et les renouvellements de cures ont été calculées en fonction de leur nature (ECBU dans un contexte d'infection documentée, ECBU dans un contexte de traitement probabiliste et non réalisation d'un ECBU). Ces prévalences des ECBU ont été comparées en analyse bivariée selon qu'il s'agissait d'une initiation ou d'un renouvellement.

Les fréquences respectives de réalisation des ECBU dans un contexte d'infection documentée et de réalisation des ECBU dans un contexte de traitement probabiliste ont été comparées à celles de non réalisation d'un ECBU selon les caractéristiques individuelles des sujets en analyse bivariée.

Les variables qualitatives ont été décrites en fréquence et pourcentage et les variables quantitatives en moyenne et/ou médiane en fonction des caractéristiques de distribution.

Les analyses bivariées ont été réalisées en utilisant les tests de Student pour les variables quantitatives et les tests de du Chi-2 pour les variables qualitatives.

Les facteurs associés à la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documenté ou d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste chez la femme ont été étudiés en analyse bivariée puis par régression logistique. Les variables significatives au seuil de 20% ont été retenues pour les modèles multivariés dans lesquels l'âge et les facteurs de risques de complications ont été forcés.

Compte-tenu des similitudes de prise en charge des cystites de l'enfant et de leur nombre limité, cette population n'a pas fait l'objet d'une analyse en sous-groupe spécifique mais a été analysée avec la population adulte.

4 Résultats

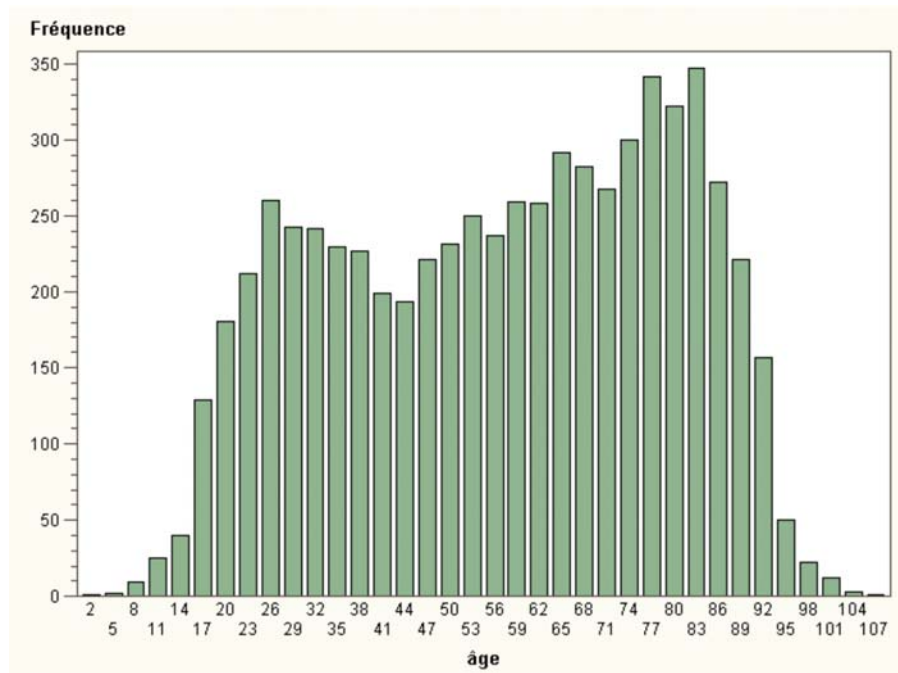
Entre le 1^{er} mars 2012 et le 28 février 2015, 7660 personnes ont initié un traitement par nitrofurantoïne dont 6542 femmes (85,4%) et 1118 hommes (14,6%).

4.1 Caractéristiques des femmes et de leurs cures de traitement

4.1.1 Description des femmes à l'initiation

A l'initiation, les femmes avaient un âge moyen de 56,9 ans (écart type 22,4). Près de 30% d'entre elles avaient plus de 75 ans. La distribution de l'âge à l'initiation dans la population de sexe féminin est représentée sur le diagramme en barre de la Figure 3 ci-dessous. Trois cures initiales ont été délivrées à des enfants de moins de 6 ans (une cure à un enfant de 2 ans et deux cures à deux enfants de 5 ans).

Figure 3 : Distribution de l'âge à l'initiation dans la population de sexe féminin



Concernant les facteurs de risque de complication des cystites, les antécédents d'anomalie organique de l'appareil urinaire et de VIH étaient faiblement retrouvés (moins de 1% de la population pour chaque antécédent), une grossesse était retrouvée chez 3% des patientes, une insuffisance rénale chronique chez 1% des patientes et un diabète chez 10% des patientes (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes et des cures de traitement à l'initiation (n=6542)

Population n (% colonne)	Total N=6542	Une seule cure n=5355	Plusieurs cures n=1187	p ^(a)
Caractéristiques sociodémographiques et économiques				
Âge moyen ± E.T. (années)	56,9 ± 22,4	55,6 ± 22,5	63,2 ± 21,2	<0,0001
Âge médian [min - max] (années)	59 [2 - 106]	57 [2 - 106]	68 [8 - 100]	
Classe d'âge				<0,0001
16 ans ou moins	104 (1,6)	90 (1,7)	14 (1,2)	
Entre 17 et 40 ans	1769 (27,0)	1560 (29,1)	209 (17,6)	
Entre 41 et 60 ans	1520 (23,2)	1265 (23,6)	255 (21,5)	
Entre 61 et 75 ans	1400 (21,4)	1106 (20,7)	294 (24,8)	
De plus de 75 ans	1749 (26,7)	1334 (24,9)	415 (35,0)	
CMU-C	352 (5,4)	307 (5,7)	45 (3,8)	0,007
Facteurs de risque de complication				
Anomalie organique de l'appareil urinaire	37 (0,6)	27 (0,5)	10 (0,8)	0,16
Grossesse	202 (3,1)	179 (3,3)	23 (1,9)	0,01
VIH et traitement immunosuppresseur	68 (1,0)	55 (1,0)	13 (1,1)	0,83
Insuffisance rénale chronique	70 (1,1)	58 (1,1)	12 (1,0)	0,83
Diabète	646 (9,9)	510 (9,5)	136 (11,5)	0,04
Spécialité du prescripteur				
0,14				
Médecine générale	4562 (69,7)	3739 (69,8)	823 (69,3)	
Autre	758 (11,6)	609 (11,4)	149 (12,6)	
Hospitalier	665 (10,2)	557 (10,4)	108 (9,1)	
Gynécologie obstétrique et Gynécologie médicale	304 (4,7)	255 (4,8)	49 (4,1)	
Autre libéral	134 (2,1)	106 (2,0)	28 (2,4)	
Chirurgie urologique	119 (1,8)	89 (1,7)	30 (2,5)	
Caractéristiques des cures reçues				
Année de délivrance				<0,0001
Mars 2012 à février 2013	2166 (33,1)	1674 (31,3)	492 (41,5)	
Mars 2013 à février 2014	2403 (36,7)	1944 (36,3)	459 (38,7)	
Mars 2014 à février 2015	1973 (30,2)	NA	NA	
Nombre de boîtes délivrées >2	538 (8,2)	397 (7,4)	141 (11,9)	<0,0001
Cures répétées mensuellement ^b	41 (0,6)	NA	NA	
Antécédent de délivrance d'antibiotiques				
Antibiotique dans les 15 jours				<0,0001
Particulièrement générateur de résistances ^c	811 (12,4)	612 (11,4)	199 (16,8)	<0,0001
autre antibiotiques	626 (9,6)	508 (9,5)	118 (9,9)	
pas d'antibiotique	5105 (78,0)	4235 (79,1)	870 (73,3)	
Antibiotique dans les 90 jours				<0,0001
Particulièrement générateur de résistances ^c	2156 (33,0)	1658 (31,0)	498 (42,0)	<0,0001
autre antibiotiques	1270 (19,4)	1037 (19,4)	233 (19,6)	
pas d'antibiotique	3116 (47,6)	2660 (49,7)	456 (38,4)	
Antibiotiques des cystites dans les 15 jours ^d	1313 (20,1)	1014 (18,9)	299 (25,2)	<0,0001
Antibiotiques des cystites dans les 90 jours ^d	3044 (46,5)	2369 (44,2)	675 (56,9)	<0,0001
Antibiotiques des cystites dans les 180 jours ^d	3798 (58,1)	2979 (45,5)	819 (69,0)	<0,0001
Cystite récidivante ^{d,e}	1137 (17,4)	771 (14,4)	366 (30,8)	<0,0001

^a Test Student ou χ^2 ou test exact de Fisher, population avec plusieurs cures vs population avec une seule cure

^b délivrance d'au moins 1 cure par mois pendant 3 mois consécutifs

^c C2G / C3G / C4G / fluoroquinolone / amoxicilline et inhibiteur d'enzyme

^d fosfomycine trométamol, pivmécilline, fluoroquinolone, amoxicilline - acide clavulanique, amoxicilline, TMP-SMX, céfixime, ^e + de 4 antibiotiques des cystites autres que NTF dans les 365j.

La prescription initiale était effectuée dans la majorité des cas par les médecins généralistes (69,7% des prescriptions), suivis par les praticiens hospitaliers (10,2% des prescriptions), les gynécologues libéraux (4,7% des prescriptions) et les chirurgiens urologues libéraux (1,8% des prescriptions). Les autres prescriptions étaient effectuées pour 2,1% par divers médecins libéraux et pour 11,6% par des médecins dont la spécialité et le mode d'exercice nous étaient inconnues.

Parmi les 6542 initiations de nitrofurantoïne sur la période d'étude, 2166 (33,1%) étaient effectuées la première année d'étude (mars 2012-février 2013), 2403 (36,7%) la deuxième année, et une légère baisse des initiations était observée la dernière période avec 1973 initiations (30,2%).

Cinq cent trente-huit femmes (8,2% de la population de femmes) présentaient des traitements de plus de 2 boîtes (ne respectant pas la durée de traitement de l'AMM) et 43 femmes (0,6% de la population de femmes) présentaient des délivrances répétées (d'au moins 1 cure par mois pendant 3 mois consécutifs). Plus de la moitié des femmes (58%) avaient reçu au moins une délivrance d'un antibiotique des cystites (autres que la nitrofurantoïne) dans les 6 mois précédant l'initiation de nitrofurantoïne, la moitié des femmes dans les 3 mois et 20% des femmes dans les 15 jours.

Comme indiqué dans le tableau 2, parmi ces antibiotiques les fluoroquinolones et la fosfomycine étaient majoritairement délivrés dans les 15 jours précédant l'initiation de nitrofurantoïne avec une prescription dans 84% des délivrances. La délivrance de ces deux classes d'antibiotiques avait tendance à diminuer à distance de l'initiation de nitrofurantoïne, avec une prescription dans plus que 58% des délivrances dans les 6 mois (180 jours) précédant l'initiation de nitrofurantoïne. Pendant cette période, l'amoxicilline et la cefixime étaient alors plus fréquemment délivrés dans respectivement 16% et 10% des délivrances d'antibiotiques des cystites.

Tableau 2 : Antécédents de délivrances d'antibiotiques des cystites avant l'initiation

Antibiotiques N délivrances (%)	Dans les 15 jours n=1464	Dans les 90 jours n=4843	Dans les 180 jours n=7708
FLUOROQUINOLONES	636 (43,4)	1856 (38,3)	2806 (36,4)
FOSFOMYCINE	449 (30,7)	1117 (23,1)	1695 (22,0)
AMOXICILLINE	134 (9,2)	717 (14,8)	1260 (16,4)
CEFIXIME	116 (7,9)	485 (10,0)	772 (10,0)
SULFAMETHOXAZOLEET TRIMETHOPRIME	64 (4,4)	407 (8,4)	762 (9,9)
AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	62 (4,2)	254 (5,2)	406 (5,3)
PIVMECILLINAM	3 (0,2)	7 (0,1)	7 (0,1)

Concernant les facteurs de risque des infections urinaires à EBLSE à l'initiation, 12% des femmes présentaient au moins une délivrance d'un antibiotique particulièrement générateur de résistances bactériennes dans les 15 jours précédant l'initiation et 33% en présentaient une au moins dans les 3 mois précédant l'initiation. Les antécédents de sondages urinaires à demeure étaient retrouvés de façon marginale (chez 4 sujets). Enfin, une cystite récidivante était retrouvée chez 17,4% des femmes (1137 femmes).

4.1.2 Cures de nitrofurantoïne et comparaison de la population d'étude de sexe féminin recevant plusieurs cures à celle recevant une cure unique

Sur la période d'étude, 8852 cures de nitrofurantoïne ont été délivrées. La moyenne du nombre de cures délivrées était de 1,35 cures par patients (écart type 1,14), la médiane de 1 et le nombre maximum de cures de 23.

Les 6542 cures initiales représentaient 73,9% de l'ensemble des cures, les 1187 deuxièmes cures 13,4% et les cures de rang 3 à 23, 12,7%. Autrement dit, 5355 femmes, soit 82% de la cohorte n'ont reçu qu'une seule cure de traitement sur la période d'étude, 731 (11% de la cohorte) ont reçu uniquement 2 cures et 237 (4%) uniquement 3.

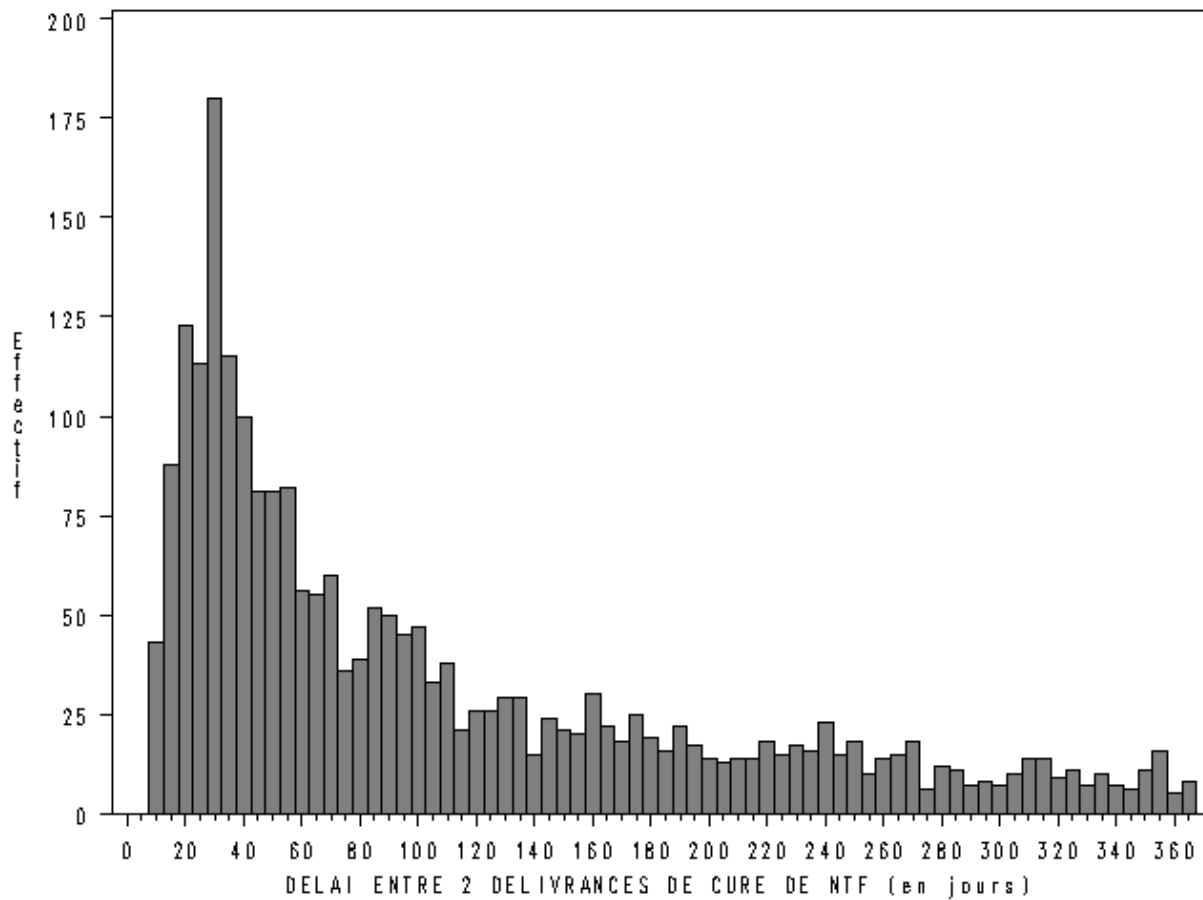
La répartition du nombre de cures par rang de cures est indiquée dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Distribution des effectifs de cures selon le rang de la cure

Rang de la cure	Nombre de cures n=8852	Pourcentage	Nombre de cures cumulées	Pourcentage de cures cumulées
1	6542	73,9	6542	73,9
2	1187	13,4	7729	87,3
3	456	5,2	8185	92,5
4	219	2,5	8404	94,9
5	131	1,5	8535	96,4
6	88	1,0	8623	97,4
7	60	0,7	8683	98,1
8-23	169	1,9	8852	100,0

Le délai entre deux débuts de cures était très variable (Figure 4). Le délai moyen était de 106 jours (\pm 92 jours) et le délai médian de 70 jours.

Figure 4 : Distribution du délai entre 2 cures de traitement dans la population de sexe féminin



Les caractéristiques des femmes recevant une seule cure de nitrofurantoïne et celles des femmes recevant plusieurs cures de nitrofurantoïne sont présentées dans le Tableau 1.

Au moment de l'initiation de leur traitement, les femmes recevant plusieurs cures de traitement étaient significativement plus âgées que celles recevant une cure unique ($p < 0,0001$) et avaient un niveau socio-économique plus élevé (taux de couverture par la CMU-C plus faible). Elles présentaient plus souvent un diabète et moins fréquemment une grossesse. En revanche, les autres facteurs de risque de complication (anomalie organique de l'appareil urinaire, VIH et traitement immunosuppresseur et insuffisance rénale chronique) n'étaient pas différemment retrouvés chez les femmes recevant une cure de traitement par rapport à celles en recevant plusieurs.

Le nombre d'initiation de cures multiples diminuait significativement la deuxième année d'étude par rapport à la première année d'étude. Cette tendance n'était pas retrouvée pour les cures uniques. La spécialité des prescripteurs initiateurs n'était pas différente chez les femmes recevant une cure de traitement par rapport à celles en recevant plusieurs.

Par ailleurs, les femmes recevant plusieurs cures de traitement présentaient plus fréquemment des antécédents d'antibiothérapies des cystites (à 15 jours, 3 mois et 6 mois) et avaient reçu plus

fréquemment une délivrance initiale de plus de 2 boîtes de traitement. De plus elles avaient plus souvent un antécédent d'antibiotique particulièrement générateur de résistances bactériennes dans les 15 jours et dans les 90 jours précédant la délivrance de nitrofurantoïne (respectivement 16,8% vs 14,4%, $p < 0,0001$ et 42,0% vs 31,0%, $p < 0,0001$).

4.1.3. Prévalence des ECBU dans la population de sexe féminin et évaluation du respect de l'indication de la nitrofurantoïne

Sur la période d'étude, plus de la moitié des cures (52,4%) étaient initiées sans réalisation d'un ECBU. Lorsque qu'un ECBU était réalisé, il était réalisé dans un contexte d'infection documentée dans 64,6% des cures et dans un contexte probabiliste dans 35,4% des cures (Tableau 4).

Un ECBU était réalisé significativement plus fréquemment à l'initiation du traitement qu'au cours des cures ultérieures de traitement ($p < 0,0001$). Un ECBU dans un contexte d'infection documentée était réalisé significativement plus fréquemment au cours des cures ultérieures de traitement qu'à l'initiation du traitement. A l'inverse, un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste était réalisé significativement plus fréquemment à l'initiation du traitement qu'au cours des cures ultérieures de traitement.

Tableau 4 : Taux et nature des ECBU

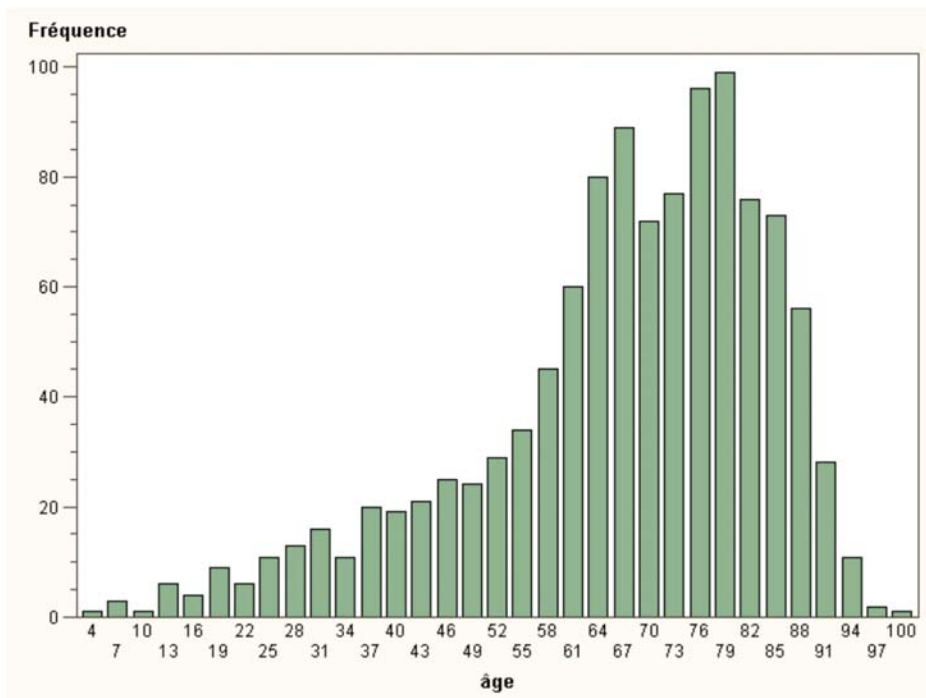
Réalisation d'un ECBU n (%)	Sur l'ensemble des cures (n=8852)	Cure initiale (n= 6542)	Cures ultérieures (n=2310)	p (Chi2)
Oui	4210 (47,6)	3375 (51,6)	835 (36,1)	<0,0001
Non	4642 (52,4)	3167 (48,4)	1475 (63,9)	
Si ECBU, hypothèse sur sa nature :				
ECBU dans un contexte d'infection documentée	2720 (64,6)	2146 (63,6)	574 (68,7)	<0,0001
ECBU dans un contexte de traitement probabiliste	1490 (35,4)	1229 (36,4)	269 (31,3)	<0,0001

4.2 Caractéristiques des hommes et de leurs cures de traitement

4.2.1 Description des hommes à l'initiation

A l'initiation, les hommes avaient un âge moyen de 66,6 ans (écart-type 17,7). Plus d'un tiers d'entre eux avaient plus de 75 ans. La distribution de l'âge à l'initiation des hommes de la cohorte est représentée sur le diagramme en barre de la Figure 5 ci-dessous. Quinze cures ont été délivrées à des enfants de moins de 16 ans, dont une cure à un garçon de 4 ans.

Figure 5 : Distribution de l'âge à l'initiation dans la population de sexe masculin



Concernant les comorbidités, les antécédents d'anomalie organique de l'appareil urinaire et de VIH étaient faiblement retrouvés (moins de 2% de la population pour chaque antécédent), une insuffisance rénale chronique était retrouvée chez 2,9% des patients et un diabète chez 22% des patients (Tableau 5).

À l'initiation, plus de la moitié des prescriptions étaient effectuées par les médecins généralistes (54,1% des prescriptions), suivis par les chirurgiens urologues libéraux (11% des prescriptions), les praticiens hospitaliers (10,6% des prescriptions) et les chirurgiens libéraux (2,15% des prescriptions). Les autres prescriptions étaient effectuées pour 2,8% par divers médecins libéraux et pour 19,4% par des médecins dont la spécialité et le mode d'exercice nous étaient inconnues.

Parmi les 1118 cures initiales de nitrofurantoïne, 381 (34,1%) étaient effectuées la première année d'étude (mars 2012-février 2013), 400 (35,8%) la deuxième année (mars 2013 – février 2014), et une baisse des initiations était observée la dernière année avec 337 initiations (30,1%).

Deux cent trente-deux hommes (20,8% de la population d'hommes) avaient reçu une délivrance de plus de 2 boîtes et 12 hommes (1,1% de la population homme) avaient reçu des délivrances répétées (d'au moins 1 cure par mois pendant 3 mois consécutifs).

Près de la moitié des hommes avaient reçu au moins une délivrance d'un antibiotique particulièrement générateur de résistances bactériennes dans les 3 mois précédant l'initiation alors qu'ils n'étaient plus que 15% à en avoir reçu au moins une dans les 15 jours précédant l'initiation.

Enfin, un ECBU était réalisé dans 57% des initiations de traitement, dont 47% dans un contexte d'infection documentée et 10% dans un contexte de traitement probabiliste.

Tableau 5 : Caractéristiques des hommes et des cures de traitement à l'initiation (n=1118)

Population n (%colonne)	Total n=1118	Une seule cure n=898	Plusieurs cures n=220	p ^(a)
<u>Caractéristiques sociodémographiques et économiques</u>				
Âge moyen ± E.T. (années)	66,6 ± 17,7	65,7 ± 18,1	70,1 ± 15,5	0,0011
Âge médian [min - max] (années)	70 [4 - 99]	69 [4 - 99]	73 [16 - 97]	
Classe d'âge				0,026
16 ans ou moins	15 (1,3)	14 (1,6)	1 (0,5)	
Entre 17 et 40 ans	98 (8,7)	86 (9,6)	12 (5,5)	
Entre 41 et 60 ans	203 (18,2)	164 (18,3)	39 (17,7)	
Entre 61 et 75 ans	400 (35,8)	329 (36,7)	71 (32,3)	
De plus de 75 ans	402 (36,0)	305 (34,0)	97 (44,1)	
CMU-C n	31 (2,8)	28 (3,1)	3 (1,4)	0,25
<u>Comorbidités</u>				
Diabète	243 (21,7)	189 (21,1)	54 (24,55)	0,26
Insuffisance rénale chronique	32 (2,86)	22 (2,45)	10 (4,55)	0,09
Anomalie organique de l'appareil urinaire	17 (1,52)	16 (1,78)	1 (0,45)	0,25
VIH et traitement immunosuppresseur	12 (1,07)	11 (1,22)	1 (0,45)	0,37
<u>Spécialité du prescripteur</u>				
Médecine générale	605 (54,1)	488 (54,3)	117 (53,2)	0,91
Autre	217 (19,4)	173 (19,3)	44 (20,0)	
Chirurgie urologique	123 (11,0)	98 (10,9)	25 (11,4)	
Hospitalier	118 (10,6)	94 (10,5)	24 (10,9)	
Autre libéral	31 (2,8)	27 (3,0)	4 (1,8)	
Chirurgie générale	24 (2,15)	18 (2,0)	6 (2,73)	
<u>Caractéristiques des cures reçues</u>				
Année de délivrance				0,07
Mars 2012 à février 2013	381 (34,1)	304 (33,9)	77 (35,0)	
Mars 2013 à février 2014	400 (35,8)	310 (34,5)	90 (40,9)	
Mars 2014 à février 2015	337 (30,1)	284 (31,6)	53 (24,1)	
Nombre de boîtes délivrées >2	232 (20,8)	188 (20,9)	44 (20,0)	0,076
Cures répétées mensuellement ^b	12 (1,1)			
<u>Antécédent de délivrance d'antibiotique</u>				
Antibiotique dans les 15 jours				0,0302
particulièrement générateur de résistances ^c	162 (14,5)	120 (13,4)	42 (19,1)	<0,0001
autre antibiotique	75 (6,7)	56 (6,2)	19 (8,6)	
pas d'antibiotique	881 (78,8)	722 (80,4)	159 (72,3)	
Antibiotique dans les 90 jours				0,0008
particulièrement générateur de résistances ^c	482 (43,1)	365 (40,7)	117 (53,2)	<0,0001
autre antibiotique	169 (15,1)	134 (14,9)	35 (15,9)	
pas d'antibiotique	467 (41,8)	399 (44,4)	68 (30,9)	
<u>Réalisation d'un ECBU / type</u>				
ECBU dans un contexte d'infection documentée	528 (47,2)	401 (44,7)	127 (57,7)	0,0011
ECBU dans un contexte de traitement probabiliste	478 (10,0)	99 (11,0)	13 (5,9)	
Pas d'ECBU	112 (42,8)	398 (44,3)	80 (36,4)	

^a Test Student ou χ^2 ou test exact de Fisher, population avec plusieurs cures vs population avec une seule cure

^b délivrance d'au moins 1 cure par mois pendant 3 mois consécutifs

^c C2G / C3G / C4G / fluoroquinolone / amoxiciline et inhibiteur d'enzyme

4.2.2 Cures de nitrofurantoïne et comparaison de la population d'hommes recevant plusieurs cures à celle recevant une cure unique

Sur la période d'étude, 1538 cures de nitrofurantoïne ont été délivrées aux hommes. La moyenne du nombre de cures délivrées était de 1,38 cures par patient (écart type 1,25), la médiane de 1 et le nombre maximum de cures de 24.

Les 1118 cures initiales représentaient 72,7% de l'ensemble des cures, les 220 deuxièmes cures 14,3% et les cures de rang 3 à 24, 13%. Autrement dit, 898 hommes, soit 80% de la cohorte masculine n'ont reçu qu'une seule cure de traitement sur la période d'étude, 146 (13,1% de la cohorte) ont reçu uniquement 2 cures et 36 (0,3%) uniquement 3.

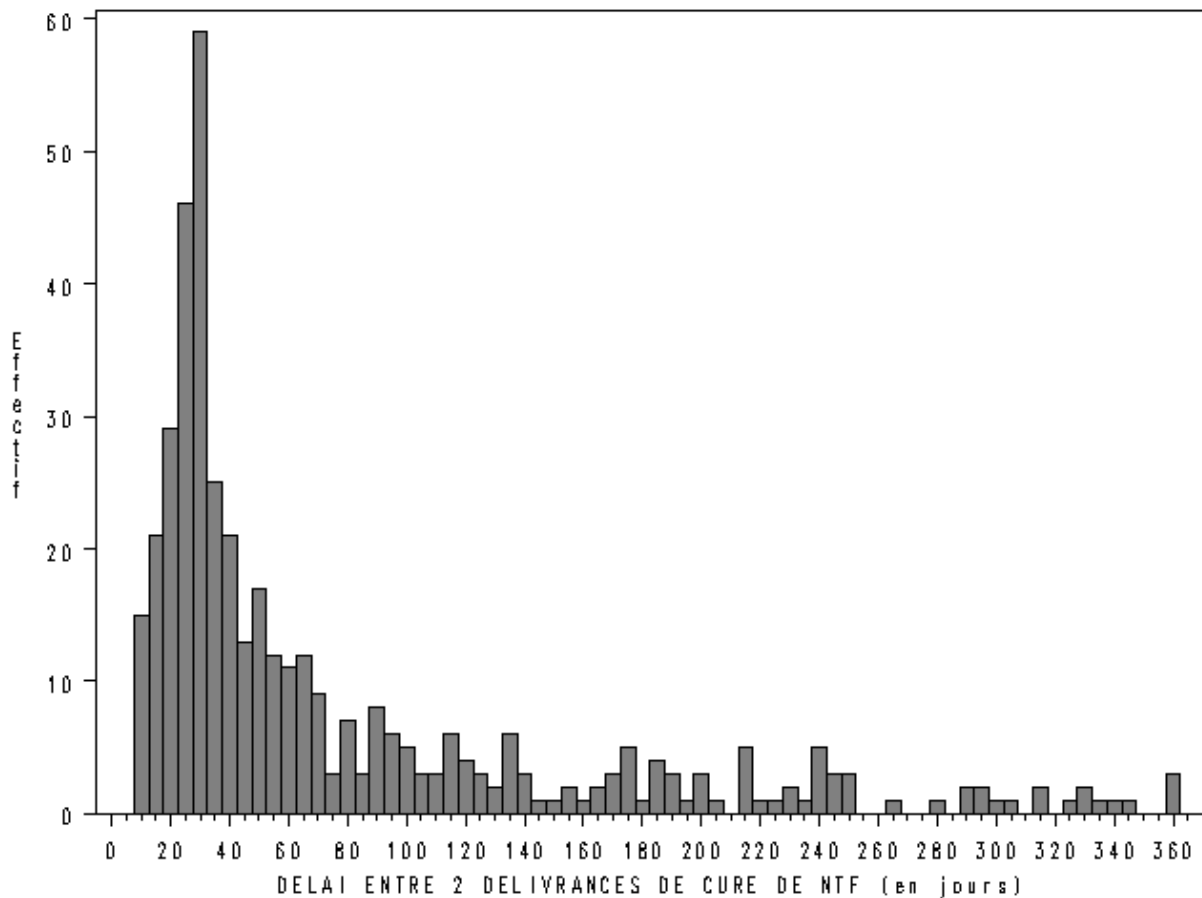
La répartition du nombre de cures par rang de cures est indiquée dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Distribution des effectifs de cures selon le rang de la cure

Rang de la cure	Nombre de cures N=1538	Pourcentage	Nombre de cures cumulées	Pourcentage de cures cumulées
1	1118	72,7	1118	72,7
2	220	14,3	1338	87
3	74	4,8	1412	91,8
4	38	2,5	1450	94,3
5	24	1,6	1474	95,8
6	14	0,9	1488	96,8
7	10	0,7	1498	97,4
8-24	40	2,6	1538	100,0

Le délai entre deux débuts de cures était très variable (cf. Figure 6 ci-dessous). Le délai moyen était de 76,7 jours (écart type 5,36) et le délai médian de 41 jours.

Figure 6 : Distribution du délai entre 2 cures de NTF dans la population de sexe masculin



Les caractéristiques des hommes recevant une seule cure de nitrofurantoïne et des hommes recevant plusieurs cures de nitrofurantoïne sont présentées dans le Tableau 4.

A l'initiation les hommes recevant plusieurs cures de traitement étaient significativement plus âgés que ceux recevant une cure unique ($p=0,0011$). Leur statut socio-économique ainsi que la spécialité du prescripteur initiateur n'étaient pas différents. Une tendance à l'augmentation des délivrances de cures multiples était observée la deuxième année d'étude. Cependant cette augmentation n'était pas significativement différente par rapport aux cures uniques. Enfin la fréquence des délivrances de plus de 2 boîtes de traitement n'était pas différente entre ces 2 groupes.

A noter également que les hommes recevant plusieurs cures de traitement avaient plus souvent un antécédent d'antibiotique particulièrement générateur de résistances bactériennes dans les 15 jours et dans les 90 jours précédant la délivrance de nitrofurantoïne (19,1% vs 13,4%, $p<0,0001$ et 53,2% vs 40,7%, $p<0,0001$).

Enfin, les hommes recevant plusieurs cures de traitement avaient à l'initiation plus souvent un ECBU réalisé dans un contexte d'infection documentée (57,7% vs 44,7%, $p=0,0043$) que ceux recevant une cure unique.

4.3 Evaluation du respect de l'indication de la nitrofurantoïne

Dans notre étude, les cures non conformes à l'indication de l'AMM ou aux recommandations de bonne pratique ont été définies par des cures de traitement délivrées aux hommes (population hors AMM) et des cures de traitement délivrées chez les femmes sans ECBU.

Sur la période d'étude et dans la population d'étude totale (hommes et femmes), 10390 cures de nitrofurantoïne ont été délivrées (Tableau 7). Globalement, une utilisation non conforme à l'indication de l'AMM était retrouvée dans 59,5% des cures : 14,8% des cures concernaient des hommes et 44,7% avaient été délivrées à des femmes mais sans réalisation d'un ECBU. Parmi les cures délivrées à des femmes et pour lesquelles un ECBU avait été réalisé, l'ECBU avait été effectué dans un contexte d'infection documentée dans 26,2% des cas et dans un contexte de traitement probabiliste dans 14,3% des cas.

Une utilisation non conforme à l'AMM était retrouvée significativement moins fréquemment à l'initiation de nitrofurantoïne qu'au cours des cures ultérieures (55,9% vs 69,4%, $p < 0,0001$). La réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste et la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée étaient plus fréquentes à l'initiation qu'au cours des cures ultérieures de traitement (respectivement 16,0% vs 9,6%, $p < 0,0001$ et 28,0% vs 21,0%, $p < 0,0001$).

Tableau 7 : Conformité des antibiothérapies par nitrofurantoïne à l'indication de l'AMM sur l'ensemble des cures et à l'initiation dans la population d'étude totale

Antibiothérapie par nitrofurantoïne	Sur l'ensemble des cures (n=10390)	Cure initiale (n= 7660)	Cures ultérieures (n=2730)
	n (%)	n (%)	n (%)
Chez l'homme	1538 (14,8)	1118 (14,6)	420 (15,4)
Chez la femme sans ECBU	4642 (44,7)	3167 (41,3)	1475 (54,0)
Total utilisation non conforme à l'AMM	6180 (59,5)	4285 (55,9)	1895 (69,4)
Chez la femme avec un ECBU réalisé dans un contexte de traitement probabiliste	1490 (14,3)	1229 (16,0)	261 (9,6)
Chez la femme avec un ECBU réalisé dans un contexte d'infection documentée	2720 (26,2)	2146 (28,0)	574 (21,0)
Total utilisation chez la femme avec un ECBU	4210 (40,5)	3375 (44,1)	835 (30,6)

L'analyse de sensibilité n'augmentait que légèrement l'estimation de la fréquence de réalisation d'un ECBU (Tableau 8). Ainsi, les cures non conformes à l'indication de l'AMM ou aux recommandations de bonne pratique restaient fréquentes et représentaient 54% des cures. A l'initiation, cette fréquence était légèrement diminuée mais restait importante avec une non-conformité à l'AMM dans la moitié des initiations.

Tableau 8 : Conformité des antibiothérapies par nitrofurantoïne à l'indication de l'AMM sur l'ensemble des cures et à l'initiation dans la population d'étude totale (analyse de sensibilité)

Antibiothérapie par nitrofurantoïne	Sur l'ensemble des cures (n=10390)	A l'initiation (n= 7660)	Renouvellements (n=2730)
	n (%)	n (%)	n (%)
Chez l'homme	1538 (14,8)	1118 (14,6)	420 (15,4)
Chez la femme sans ECBU	4080 (39,3)	2753 (35,9)	1327 (48,6)
Total utilisation non conforme à l'AMM	5618 (54,1)	2871 (50,5)	1747 (64)
Chez la femme avec un ECBU réalisé dans un contexte de traitement probabiliste	1629 (15,7)	1318 (17,2)	311 (11,4)
Chez la femme avec un ECBU réalisé dans un contexte d'infection documentée	3143 (30,3)	2471 (32,3)	672 (24,6)
Total utilisation chez la femme avec un ECBU	4772 (46)	3789 (49,5)	983 (36)

4.4 Déterminants de la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée et d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste

4.4.1 Déterminants de la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée

En analyse multivariée, la fréquence de réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée apparaissait significativement plus élevée chez les femmes de plus de 60 ans (OR ajusté respectivement de 1,32 [1,13-1,53] chez les 61-75 ans et de 1,89 [1,34-2,67]) chez les plus de 75 ans comparé aux 41-60 ans). L'insuffisance rénale chronique (OR ajusté 1,51 [0,96-2,38]), un facteur de risque d'infection urinaire à EBLSE, un antécédent d'antibiotique particulièrement générateur de résistances bactériennes dans les 90 jours (OR ajusté 2,45 [2,18-2,75]), une délivrance de plus de 2 boîtes (OR ajusté 1,47 [1,25-1,73]) et une délivrance lors de la dernière année d'étude de mars 2014- février 2015 (OR ajusté 1,16 [1,02-1,31]) étaient également associés à une fréquence plus élevée de réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée (Tableau 9).

En revanche la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée était moins fréquente chez les femmes de faible niveau socio-économique (OR ajusté 0,84 [0,66-1,07]) et avec une prescription initiale

effectuée par un médecin non généraliste. On observait également une fréquence décroissante de réalisation d'un ECBU avec l'augmentation du nombre de cures successives réalisées avec un OR ajusté respectivement de 0,58 [0,50-0,68], 0,45 [0,36-0,57] et 0,28 [0,22-0,35]) pour les 2^{èmes} cures, les 3^{èmes} cures et les cures supérieures à 4 (Tableau 9).

Tableau 9 : Fréquence et facteurs associés à la réalisation d'un ECU dans un contexte d'infection documentée chez les femmes traitées par nitrofurantoïne

Caractéristiques n(% ligne)	ECBU dans un contexte d'infection documentée n = 2720	Pas d'ECBU n = 4642	ECBU dans un contexte d'infection documentée VS pas d'ECBU OR [I.C. 95%]	ECBU dans un contexte d'infection documentée VS pas d'ECBU ORa [I.C. 95%] ^a
Age , an (moyenne ± E.T.)	62,7 ± 21,7	58,1 ± 22,5	1,01 [1,01-1,01]	-
Classe d'âge				
16 ans ou moins	39 (35,5)	71 (64,5)	1,10 [0,74-1,65]	1,10 [0,72-1,68]
Entre 17 et 40 ans	499 (29,9)	1170 (70,1)	0,86 [0,74-0,99]	0,84 [0,71-0,98]
Entre 41 et 60 ans	543 (33,3)	1089 (66,7)	1	1
Entre 61 et 75 ans	658 (40,2)	979 (59,8)	1,35 [1,17-1,56]	1,32 [1,13-1,53]
De plus de 75 ans	981 (42,4)	1333 (57,6)	1,35 [1,69-1,68]	1,46 [1,27-1,69]
CMU-C				
Oui	107 (29,2)	260 (70,8)	0,69 [0,55-0,87]	0,84 [0,66-1,07]
Non	2613 (37,4)	4382 (62,6)	1	1
Spécialité du prescripteur				
Médecine générale	1998 (40,1)	2985 (59,9)	1	1
Chirurgie urologique	59 (34,1)	114 (65,9)	0,77 [0,56-1,06]	0,72 [0,52-1,01]
Chirurgie générale	9 (24,3)	28 (75,7)	0,48 [0,23-1,02]	0,44 [0,20-0,95]
Gynécologie obstétrique et Gynécologie médicale	108 (29,8)	254 (70,2)	0,64 [0,50-0,80]	0,77 [0,60-0,99]
Autre libéral	56 (37,6)	93 (62,4)	0,90 [0,64-1,26]	0,99 [0,70-1,41]
Hospitalier	162 (20,7)	621 (79,3)	0,39 [0,33-0,47]	0,39 [0,32-0,48]
Autre	328 (37,5)	547 (62,5)	0,90 [0,77-1,04]	0,87 [0,75-1,02]
Facteurs de risque de complication				
Anomalie organique de l'appareil urinaire				
Oui	13 (31,0)	29 (69,0)	0,76 [0,4-1,48]	0,84 [0,41-1,68]
Non	2707 (37,0)	4613 (63,0)	1	1
Grossesse				
Oui	63 (33,3)	126 (66,6)	0,85 [0,63-1,15]	1,89 [1,34-2,67]
Non	2657 (37,0)	4515 (63,0)	1	1
VIH et traitement immunosuppresseur				
Oui	34 (39,5)	52 (60,5)	1,12 [0,72-1,73]	1,13 [0,71-1,80]
Non	2686 (36,9)	4590 (63,1)	1	1
Insuffisance rénale chronique				
Oui	44 (48,9)	46 (51,1)	1,64 [1,08-2,50]	1,51 [0,96-2,38]
Non	2676 (36,8)	4596 (63,2)	1	1
Diabète				
Oui	318 (41,8)	443 (58,2)	1,26 [1,08-1,46]	1,01 [0,86-1,20]
Non	2402 (36,4)	4199 (63,6)	1	1
Caractéristiques des cures reçues				
Année de délivrance				
Mars 2012 à février 2013	826 (38,1)	1342 (61,9)	1	1
Mars 2013 à février 2014	1010 (36,1)	1786 (63,9)	0,92 [0,82-1,03]	1,03 [0,91-1,16]
Mars 2014 à février 2015	884 (36,9)	1514 (63,1)	0,95 [0,84-1,07]	1,16 [1,02-1,31]

Caractéristiques n(% ligne)	ECBU dans un contexte d'infection documentée n = 2720	Pas d'ECBU n = 4642	ECBU dans un contexte d'infection documentée VS pas d'ECBU OR [I.C. 95%]	ECBU dans un contexte d'infection documentée VS pas d'ECBU ORa [I.C. 95%] ^a
Rang de la cure				
1	2146 (40,4)	3167 (59,6)	1	1
2	336 (32,8)	688 (67,2)	0,72 [0,63-0,83]	0,58 [0,50-0,68]
3	115 (28,1)	294 (71,9)	0,58 [0,46-0,72]	0,45 [0,36-0,57]
4 ou plus	123 (19,8)	498 (80,2)	0,37 [0,30-0,45]	0,28 [0,22-0,35]
Nombre de boîtes délivrées				
>2	340 (47,7)	404 (54,3)	1,50 [1,29-1,75]	1,47 [1,25-1,73]
1-2	2380 (36,0)	4238 (64,0)	1	1
Cures répétées mensuellement ^b				
Oui	51 (16,7)	254 (83,3)	0,33 [0,24-0,45]	-
Non	2669 (37,8)	4388 (62,2)	1	-
<u>Antécédent de délivrance d'antibiotique (au moins une délivrance)</u>				
Antibiotique dans les 15 jours				
- particulièrement générateur de résistances ^c	531 (62,6)	317 (37,4)	3,60 [3,10-4,18]	-
- autre antibiotique	346 (48,9)	361 (51,1)	2,06 [1,76-2,41]	-
- pas d'antibiotique	1848 (31,8)	3964 (68,2)	1	-
Antibiotique dans les 90 jours				
- particulièrement générateur de résistances ^c	1267 (49,4)	1299 (50,6)	2,26 [2,03-2,53]	2,45 [2,18-2,75]
- autre antibiotique	576 (30,6)	1308 (69,4)	1,02 [0,90-1,16]	1,33 [1,17-1,53]
- pas d'antibiotique	877 (30,1)	2035 (69,9)	1	1
Antibiotique des cystites ^d autres que NTF dans les 15j	816 (60,9)	523 (39,1)	3,37 [2,99-3,81]	
Oui	1904 (31,6)	4119 (68,4)	1	
Non				
Antibiotique des cystites ^d autres que NTF dans les 90j				
Oui	1653 (47,3)	1841 (52,7)	2,36 [2,14-2,60]	
Non	1067 (27,6)	2801 (72,4)	1	
Cystites récidivantes ^e				
Oui	796 (45,3)	963 (54,7)	1,58 [1,42-1,76]	
Non	1924 (34,3)	3679 (65,7)	1	-

^a Variables incluses dans le modèle : classe d'âge, CMU-C, prescripteurs, grossesse, VIH et traitements immunosuppresseurs, IRC, diabète, antibiothérapies 90j, nombre de boîtes délivrées, rang de la cure, période de délivrance

^b délivrance d'au moins une cure par mois pendant 3 mois consécutifs

^c C2G / C3G / C4G / fluoroquinolone / amoxicilline et inhibiteur d'enzyme

^d fosfomycine trométamol, pivmécillinam, fluoroquinolone, amoxicilline - acide clavulanique, amoxicilline, TMP-SMX, céfixime

^e + de 4 antibiotiques des cystites ^c autres que NTF dans les 365 jours

4.4.2 Déterminants de la réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste

En analyse multivariée, la fréquence de réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste apparaissait significativement plus élevée chez les femmes présentant un facteur de risque des infections urinaires à EBLSE (OR ajusté 1,15 [1,00-1,33]) ou une délivrance lors de la dernière année d'étude de mars 2014- février 2015 (OR ajusté 1,20 [1,03-1,41]) (Tableau 10).

En revanche, la réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste était moins fréquente chez les femmes de plus de 75 ans (0,73 [0,62-0,88]), présentant un faible niveau socio-économique (OR ajusté 0,58 [0,42-0,78]), ayant une prescription réalisée par un médecin non généraliste ou une délivrance de plus de 2 boîtes (OR ajusté 0,80 [0,63-1,02]). On observait également une fréquence décroissante de réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste avec l'augmentation du nombre de cures successives réalisées avec un OR ajusté respectivement de 0,60 [0,49-0,72] 0,40 [0,29-0,56] et 0,27 [0,20-0,37] pour les 2^{èmes} cures, les 3^{èmes} cures et les cures supérieures à 4 (Tableau 10).

Tableau 10 : Fréquence et facteurs associés à la réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste chez les femmes traitées par nitrofurantoïne

Caractéristiques n(% ligne)	ECBU dans un contexte de traitement probabiliste n = 1490	Pas d'ECBU n = 4642	ECBU dans un contexte de traitement probabiliste VS pas d'ECBU OR [I.C. 95%]	ECBU dans un contexte de traitement probabiliste VS pas d'ECBU ORa [I.C. 95%] ^a
Age , an (moyenne ± E.T.)	55,3 ± 21,8	58,1 ± 22,5	0,99 [0,99-1,00]	-
Classe d'âge				
16 ans ou moins	23 (24,5)	71 (75,5)	0,94 [0,58-1,52]	1,02 [0,61-1,68]
Entre 17 et 40 ans	432 (27,0)	1170 (73,0)	1,07 [0,91-1,26]	1,10 [0,93-1,31]
Entre 41 et 60 ans	376 (25,7)	1089 (74,3)	1	1
Entre 61 et 75 ans	320 (24,6)	979 (75,4)	0,95 [0,80-1,13]	0,90 [0,75-1,08]
De plus de 75 ans	339 (20,3)	1333 (79,7)	0,74 [0,62-0,87]	0,73 [0,62-0,88]
CMU-C				
Oui	57 (18,0)	260 (82,0)	0,67 [0,50-0,90]	0,58 [0,42-0,78]
Non	1433 (24,6)	4382 (75,4)	1	1
Spécialité du prescripteur				
Médecine générale	1171 (28,2)	2985 (71,8)	1	1
Chirurgie urologique	14 (10,9)	114 (89,1)	0,31 [0,18-0,55]	0,33 [0,19-0,59]
Chirurgie générale	1 (3,4)	28 (96,6)	0,09 [0,01-0,67]	0,10 [0,01-0,75]
Gynécologie obstétrique et Gynécologie médicale	46 (15,3)	254 (84,7)	0,46 [0,34-0,64]	0,39 [0,28-0,54]
Autre libéral	17(15,5)	93 (84,5)	0,47 [0,28-0,79]	0,51 [0,30-0,87]
Hospitalier	59 (8,7)	621 (91,3)	0,24 [0,18-0,32]	0,20 [0,15-0,27]
Autre	182 (25,0)	547 (75,0)	0,85 [0,71-1,02]	0,89 [0,74-1,07]
Facteurs de risque de complication				
Anomalie organique de l'appareil urinaire				
Oui	2 (6,5)	29 (93,5)	0,21 [0,05-0,90]	0,42 [0,10-1,81]
Non	1488 (24,4)	4613 (85,6)	1	1
Grossesse				
Oui	44 (25,9)	126 (84,1)	1,09 [0,77-1,55]	1,88 [1,26-2,81]
Non	1446 (24,3)	4515 (85,7)	1	1
VIH et traitement immunosuppresseur				
Oui	12 (18,8)	52 (81,2)	0,72 [0,38-1,35]	0,84 [0,43-1,63]
Non	1478 (24,4)	4590 (85,6)	1	1
Insuffisance rénale chronique				
Oui	5 (19,8)	46 (80,2)	0,34 [0,13-0,85]	0,43 [0,17-1,11]
Non	1485 (24,4)	4596 (85,6)	1	1
Diabète				
Oui	125 (22,0)	443 (88,0)	0,87 [0,71-1,07]	0,97 [0,77-1,20]
Non	1365 (24,5)	4199 (85,5)	1	1
Caractéristiques des cures reçues				
Année de délivrance				
Mars 2012 à février 2013	424 (24,0)	1342 (86,0)	1	1
Mars 2013 à février 2014	582 (24,6)	1786 (85,4)	1,03 [0,89-1,19]	1,15 [0,99-1,33]

Caractéristiques n(% ligne)	ECBU dans un contexte de traitement probabiliste n = 1490	Pas d'ECBU n = 4642	ECBU dans un contexte de traitement probabiliste VS pas d'ECBU OR [I.C. 95%]	ECBU dans un contexte de traitement probabiliste VS pas d'ECBU ORa [I.C. 95%] ^a
Mars 2014 à février 2015	484 (24,2)	1514 (85,8)	1,01 [0,87-1,18]	1,20 [1,03-1,41]
Rang de la cure				
1	1229 (28,0)	3167 (82,0)	1	1
2	163 (19,2)	688 (80,8)	0,61 [0,51-0,73]	0,60 [0,49-0,72]
3	47 (13,8)	294 (86,2)	0,41 [0,30-0,56]	0,40 [0,29-0,56]
4 ou plus	51 (9,3)	498 (90,7)	0,27 [0,20-0,36]	0,27 [0,20-0,37]
Nombre de boîtes délivrées				
>2	94 (18,9)	404 (81,1)	0,71 [0,56-0,89]	0,80 [0,63-1,02]
1-2	1396 (24,8)	4238 (75,1)	1	1
Cures répétées mensuellement ^b				
Oui				
Non	24 (8,6)	254 (91,4)	0,28 [0,19-0,43]	-
	1466 (25,0)	4388 (75,0)	1	-
<u>Antécédent de délivrance d'antibiotique (au moins une délivrance)</u>				
Antibiotique dans les 15 jours				
- particulièrement générateur de résistances ^c	120 (27,5)	317 (72,5)	1,21 [0,98-1,51]	
- autre antibiotique	134 (27,1)	361 (72,9)	1,20 [0,97-1,47]	
- pas d'antibiotique	1236 (23,8)	3964 (76,2)	1	
Antibiotique dans les 90 jours				
- particulièrement générateur de résistances ^c	441 (25,3)	1299 (74,7)	0,99 [0,86-1,14]	1,15 [1,00-1,33]
- autre antibiotique	352 (21,2)	1308 (78,8)	0,79 [0,68-0,91]	1,07 [0,92-1,25]
- pas d'antibiotique	697 (25,5)	2035 (74,5)	1	1
Antibiotique des cystites ^d autres que NTF dans les 15j				
Oui	209 (28,6)	523 (71,4)	1,29 [1,08-1,53]	
Non	1281 (23,7)	4119 (76,3)	1	
Antibiotique des cystites ^d autres que NTF dans les 90j				
Oui	646 (26,0)	1841 (74,0)	1,17 [1,04-1,31]	
Non	844 (23,2)	2801 (76,8)	1	
Cystites récidivantes ^e				
Oui	245 (20,3)	963 (79,7)	0,75 [0,64-0,88]	-
Non	1245 (25,3)	3679 (74,7)	1	-

^a Variables incluses dans le modèle : classe d'âge, CMU-C, prescripteurs, grossesse, VIH et traitements immunosuppresseurs, IRC, diabète, antibiothérapies 90j, nombre de boîtes délivrées, rang de la cure, période de délivrance

^b délivrance d'au moins une cure par mois pendant 3 mois consécutifs

^c C2G / C3G / C4G / fluoroquinolone / amoxicilline et inhibiteur d'enzyme

^d fosfomycine trométamol, pivmécillinam, fluoroquinolone, amoxicilline - acide clavulanique, amoxicilline, TMP-SMX, céfixime

^e + de 4 antibiotiques des cystites^c autres que NTF dans les 365 jours

5 Discussion

Cette étude est la première étude de cohorte longitudinale française qui évalue le respect des recommandations relatives à l'utilisation de la nitrofurantoïne.

5.1 Conformité de l'utilisation de la nitrofurantoïne à l'AMM

5.1.1 Au regard de la population cible

Il faut tout d'abord noter la part élevée de non-respect de l'indication de l'AMM que représente l'utilisation de la nitrofurantoïne chez les hommes avec une utilisation dans 15% des cures.

Une utilisation marginale était retrouvée chez les filles de moins de 6 ans (3 cures).

5.1.2 Au regard de la réalisation d'un ECBU

5.1.2.1 Sur l'ensemble de la période d'étude

Compte tenu des effets indésirables graves d'atteintes hépatiques et pulmonaires, l'objectif principal de l'étude était de vérifier que la prescription de nitrofurantoïne s'accompagnait d'un ECBU permettant de justifier ou de réévaluer le traitement comme prévu par l'AMM et les recommandations de la SPILF de 2015 [7].

Ainsi, notre étude met en évidence que chez les femmes il existe une utilisation sans réalisation d'un ECBU dans plus de la moitié des délivrances.

Quand un ECBU est réalisé, il est réalisé dans un contexte d'infection documentée dans la majorité des cas. Néanmoins 14,3% des cures étaient accompagnées d'un ECBU réalisé dans un contexte de traitement probabiliste alors que les recommandations de la SPILF de 2015 précisent que la situation pour laquelle l'antibiothérapie par nitrofurantoïne est retenue comme traitement probabiliste de 1ère intention doit rester rare [7]. Les données cliniques disponibles dans l'EGB étant limitées, le recueil de la justification clinique d'une utilisation probabiliste n'a pas été possible.

Enfin, les résultats de l'analyse de sensibilité prenant en compte une période de recueil d'ECBU plus importante (de 10 jours avant la délivrance de nitrofurantoïne à 4 jours après la délivrance) confirment le respect insuffisant de l'AMM et des recommandations de bonne pratique.

5.1.2.2 Sur les différentes périodes d'étude (mars 2012 – février 2013, mars 2013 – février 2014 et mars 2014 – février 2015)

Concernant les initiations de traitement par nitrofurantoïne, celles-ci augmentaient légèrement sur la 2^{ème} année (mars 2013 - février 2014) et diminuaient nettement au cours de la 3^{ème} année d'étude (mars 2014 – février 2015). Ces résultats pourraient s'expliquer d'une part par l'absence de communication sur la deuxième année d'étude, une communication sur la restriction d'indication ayant été faite en mars 2012, et d'autre part par les différentes communications diffusées en 2014 qui ont pu avoir un impact sur la sensibilisation des professionnels de santé.

Cependant, depuis la modification du RCP en 2012, et malgré les communications successives aux professionnels de santé, notre étude ne met pas en évidence de modifications notables de la réalisation d'un ECBU au cours de l'étude.

Au final, si ces résultats montrent une baisse du nombre de traitements délivrés sur la dernière période d'étude, ils ne suggèrent pas d'amélioration significative en termes de respect de l'AMM et des recommandations de bonne pratique concernant la réalisation d'un ECBU, ni d'impact significatif des différentes communications de bon usage diffusées aux professionnels de santé.

Il est à noter qu'au moment de l'extraction des données (6 mois après la date de fin de notre période d'étude), les délivrances effectuées sur la dernière période d'étude n'avaient pas encore été toutes remboursées donc restituées dans l'EGB. Cependant, l'estimation du nombre d'initiation sur la dernière période après prise en compte du taux de restitution des remboursements dans l'EGB (près de 98% à 6 mois) ne modifiait pas nos résultats (Annexe 6).

5.1.2.3 Autres déterminants de la réalisation d'un ECBU

Notre étude a permis de mettre en évidence que la mise sous nitrofurantoïne chez les femmes âgées de plus de 75 ans était réalisée en meilleure conformité avec l'AMM, avec une augmentation significative de la fréquence de réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée et une diminution significative de la fréquence de réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection probabiliste par rapport aux autres classes d'âge. La même tendance était retrouvée pour les personnes atteintes d'insuffisance rénale. En revanche, lorsque la patiente présentait une grossesse, les 2 types d'ECBU étaient cette fois plus fréquemment réalisés.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent qu'un niveau socio-économique faible est associé à une moindre fréquence de réalisation d'un ECBU, que ce soit dans un contexte de traitement probabiliste ou d'infection documentée. Cette différence pourrait s'expliquer par une plus grande difficulté d'accès aux soins pour ces personnes.

La spécialité médicale du prescripteur était significativement associée à l'absence de réalisation d'un ECBU et plus particulièrement à l'absence de réalisation d'un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste. Cela pourrait être expliqué par des niveaux de complication ou d'urgence à instaurer une antibiothérapie par nitrofurantoïne différents selon le spécialiste médical consulté : les spécialistes prenant en charge des cas de cystites plus compliquées que les médecins généralistes. Cependant il faut noter la présence d'un biais d'information concernant la réalisation d'un ECBU à l'hôpital. Cette information n'étant pas restituée dans l'EGB, l'association entre la réalisation d'un ECBU et la prescription par un médecin hospitalier ne peut pas être étudiée dans notre étude. Ces résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

Par ailleurs, alors que les effets indésirables graves ont été identifiés comme pouvant être liés à un mécanisme immuno-allergique, la mise en évidence d'une diminution de la réalisation d'un ECBU (que ce soit dans un contexte d'infection documentée ou de traitement probabiliste) avec le nombre de cures successives réalisées (en analyse multivariée) et avec les cures répétées (en analyse univariée) est préoccupante.

La délivrance d'un traitement d'une durée supérieure à 7 jours (de plus de 2 boîtes) était associée à une augmentation de la réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée et avait tendance à diminuer en présence d'un ECBU réalisé dans un contexte probabiliste. Cela pourrait s'interpréter par une moins grande prudence vis-à-vis des risques associés à l'utilisation de la nitrofurantoïne après connaissance de la documentation biologique. Le médecin pourrait également prescrire une boîte d'avance au patient.

Les femmes présentant un antécédent d'antibiothérapie particulièrement génératrice de résistance présentaient significativement plus souvent un ECBU dans un contexte d'infection documentée que celles sans antécédents d'antibiothérapie. Cette association pourrait s'expliquer par la nécessité de réaliser un ECBU en cas d'évolution défavorable d'un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention qui s'ajoute à la nécessité de réaliser un ECBU dans un contexte d'infection documentée en cas d'antibiothérapie par nitrofurantoïne. Ces femmes présentaient également un peu plus souvent un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste (ORa à la limite de la significativité 1,15 [1,00-1,33]). Ce résultat est en accord avec l'utilisation en probabiliste en cas d'antécédent connu de cystite récidivante due à des bactéries multirésistantes autorisée par l'AMM de nitrofurantoïne.

Enfin, les autres facteurs étudiés, comme un âge inférieur à 16 ans, une anomalie organique de l'arbre urinaire et une immunosuppression, étaient trop faiblement retrouvés dans notre population d'étude pour nous permettre de conclure à l'absence d'association avec la réalisation d'un ECBU : les odds ratio calculés pour ces associations étaient certes non statistiquement significatifs mais leur intervalle de confiance respectif était très grand.

5.1.2.4 Profil des femmes à risque de non réalisation d'un ECBU dans un contexte d'infection documentée

Il est également intéressant de noter que les femmes entre 17 et 40 ans, celles ne présentant pas de grossesse ou d'antécédents d'antibiothérapie particulièrement génératrice de résistances et celles pour lesquelles un renouvellement de cure de nitrofurantoïne d'une durée conforme à l'AMM (1 à 2 boîtes) était prescrit par un spécialiste de chirurgie urologique, de chirurgie générale, de gynécologie obstétrique ou de gynécologie médicale ou par un praticien hospitalier étaient plus à risque de recevoir de la nitrofurantoïne sans réalisation d'un ECBU que les autres. En outre, les femmes sans insuffisance rénale avaient tendance à avoir moins souvent réalisé un ECBU dans un contexte d'infection documentée que celles qui en étaient atteintes. Ces résultats suggèrent que les femmes jeunes et/ou ne présentant pas de comorbidité sont particulièrement à risque de recevoir une cure de nitrofurantoïne sans ECBU dans un contexte d'infection documentée.

5.1.3 Au regard du schéma d'administration

Deux schémas d'administration non conformes à l'AMM ont également été étudiés dans notre étude : les durées de traitement supérieures à 7 jours et l'antibioprophylaxie.

La durée de traitement a été approchée au moyen du nombre de boîtes délivrées, un nombre de boîtes >2 a été considéré comme supérieur à la durée de traitement de 7 jours recommandée par l'AMM. Ainsi,

8% des initiations de traitements chez les femmes (et 20,8% des initiations chez les hommes) ont été délivrées pour une durée de traitement supérieure à celle recommandée dans l'AMM. A partir des données disponibles dans l'EGB et compte tenu d'une utilisation hors AMM en antibioprofylaxie il n'a pas été possible de définir plus précisément les durées de traitement.

L'antibioprofylaxie a été définie par la délivrance d'au moins 1 cure par mois pendant au moins 3 mois consécutifs (cures répétées). Seulement 41 femmes (0,6%) avaient utilisé la nitrofurantoïne en antibioprofylaxie. La non réalisation d'un ECBU dans la majorité de ces cas validait la définition d'antibioprofylaxie utilisée.

5.2 Forces de l'étude

L'EGB qui comprend depuis 2011 les trois principaux régimes de l'assurance maladie (le régime général, le régime agricole et le régime social des indépendants) permet le suivi du parcours de soins d'une large cohorte d'individus. Les personnes incluses dans l'EGB le quitteront essentiellement pour des causes de décès ou de départ à l'étranger. Les perdus de vue sont ainsi minimisés.

De façon générale, l'utilisation de bases de données informatisées permet de s'affranchir de possibles biais de mémoire pour la mesure de l'exposition et du critère d'intérêt.

Cette étude nous a également permis d'identifier le caractère documenté ou probabiliste de l'antibiothérapie par nitrofurantoïne, ainsi que les antécédents d'autres antibiothérapies des cystites laissant supposer des antécédents d'infections urinaires. Ainsi, cette étude nous a permis de confirmer les informations issues des données de notification de pharmacovigilance et de les compléter.

5.3 Limites de l'étude

Concernant la population de l'étude, il faut noter que l'EGB ne contient pas à ce jour de données des régimes d'Assurance maladie spécifiques des étudiants, ils sont donc probablement sous-représentés dans notre étude.

Il est important de noter que la prescription d'un ECBU effectuée par un médecin mais non réalisée par le patient n'est pas restitué dans l'EGB[12]. Ainsi, l'EGB ne permet pas d'évaluer le manque de suivi par les patients des prescriptions de leur médecin. Par conséquent, l'interprétation des analyses de conformité de la prescription à l'AMM est soumise à cette limite.

Ainsi le choix de travailler sur les délivrances des ECBU et non sur les prescriptions a été pris d'une part pour identifier l'utilisation la plus réelle possible de la nitrofurantoïne et, d'autre part, à défaut de pouvoir estimer la prévalence réelle des prescriptions d'ECBU.

L'EGB est une base de données de remboursement des soins qui contient très peu de données sociodémographiques. Le recueil de l'affiliation à la CMUc nous a tout de même permis d'approcher le niveau socioéconomique des personnes.

Enfin, l'EGB ne contient pas de données cliniques sur le patient. Les consommations de soins et l'appariement avec les données d'hospitalisation du PMSI permettent cependant d'approcher certains facteurs de risque de complications et d'antécédents cliniques. Cependant, la définition d'antécédent de cystites récidivantes que nous avons utilisé manquait de spécificité. Les antibiotiques retenus étaient ceux utilisés dans le traitement des cystites mais n'étaient pas tous spécifiques des cystites (comme par exemple l'amoxicilline – acide clavulanique). Ces antibiotiques ont donc très bien pu être prescrits pour une infection autre que la cystite. La définition d'antécédent de cystites récidivantes manquant de spécificité, la forte proportion retrouvée (17,4% des initiations chez la femme) est à interpréter avec précaution. Egalement, compte tenu de la difficulté de notre étude à approcher le contexte clinique d'utilisation probabiliste de la nitrofurantoïne il n'est pas possible de conclure quant au respect de cette indication de l'AMM.

6 Conclusion

Le respect des indications de l'AMM et des recommandations de bonne pratique relatives à la réalisation d'un ECBU est insuffisant, en particulier au moment des cures de traitement ultérieures. De plus, la diminution des initiations de traitement par nitrofurantoïne sur la dernière période d'étude (mars 2014 – février 2015) mais sans augmentation significative de la réalisation des ECBU dans un contexte d'infection documentée ou dans un contexte de traitement probabiliste met en évidence le faible impact des communications relatives au bon usage de la nitrofurantoïne diffusées successivement aux professionnels de santé en 2012 et 2014.

7 Bibliographie

- [1] L. Holmberg, G. Boman, L. E. Böttiger, B. Eriksson, R. Spross, and A. Wessling, "Adverse reactions to nitrofurantoin: Analysis of 921 reports," *Am. J. Med.*, vol. 69, no. 5, pp. 733–738, Nov. 1980.
- [2] A. F. Peall and A. Hodges, "Concomitant pulmonary and hepatic toxicity secondary to nitrofurantoin: a case report," *J. Med. Case Reports*, vol. 1, no. 1, p. 59, Aug. 2007.
- [3] T. Hydes, M. Wright, E. Jaynes, and K. Nash, "Nitrofurantoin immune-mediated drug-induced liver injury: a serious complication of a commonly prescribed medication," *BMJ Case Rep.*, vol. 2014, 2014.
- [4] W. K. Kabbara and M. C. Kordahi, "Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: A case report and review of the literature," *J. Infect. Public Health*, vol. 8, no. 4, pp. 309–313, Jul. 2015.
- [5] S. S. Wahba, "Nitrofurantoin-induced acute respiratory distress syndrome during pregnancy: A case report," *Egypt. J. Anaesth.*, vol. 30, no. 1, pp. 101–102, Jan. 2014.
- [6] Commission de la Transparence, "Furadantine. Avis de la Commission de la Transparence." 01-Aug-2014.
- [7] SPILF, "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte." décembre-2015.
- [8] ANSM, "Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014083." 29-Sep-2014.
- [9] Société Française de Microbiologie, *Référentiel en microbiologie médicale 2015*, 4ème édition. Société Française de Microbiologie, 2015.
- [10] ANSM, "Rapport Antibiotiques Critiques." Novembre2013.
- [11] Haut Conseil de la santé publique, "Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination." Février-2010.
- [12] L. De Roquefeuil, A. Studer, A. Neumann, and Y. Merlière, "L'échantillon généraliste de bénéficiaires: représentativité, portée et limites," *Prat. Organ. Soins*, vol. 40, no. 3, pp. 213–223, 2009.
- [13] Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, "Echantillon généraliste de bénéficiaires simplifié - Documentation pour les utilisateurs, version 2." Nov-2014.

8 ANNEXES

Annexe 1 – rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP de Furadantine

4.1 INDICATIONS

Furadantine 50 mg gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

Furadantine 50 mg gélule peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

4.2 POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Femme adulte : 150 à 300 mg (3 à 6 gélules) par jour, en 3 prises journalières.

Petite fille à partir de 6 ans et adolescente : 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte.

Patientes âgées : la dose recommandée chez la femme adulte est la même pour les patientes âgées, excepté pour celles qui présentent une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée.

Durée de traitement

5-7 jours

4.3 CONTRE-INDICATIONS

(...)

Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Traitement prolongé continu ou intermittent par la nitrofurantoïne.

(...)

4.4 MISES EN GARDE/PRECAUTIONS D'EMPLOI

(...)

Des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles), d'atteintes hépatiques (hépatites cytolytiques, hépatites chroniques, cirrhoses), de même que des symptômes d'hypersensibilité, ont été rapportés avec la nitrofurantoïne, pouvant conduire, dans de rares cas, à une issue fatale. Ces effets ont été décrits essentiellement lors de traitements prolongés, continus ou intermittents, rendant incompatible l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prophylactique d'infections urinaires (cf Contre-indications, Effets indésirables.)

Le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Le traitement curatif sera débuté après documentation microbiologique de l'épisode en cours (examen cytobactériologique des urines).

Une utilisation de la nitrofurantoïne en probabaliste peut être envisagée : en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou d'après l'histoire de la maladie de la patiente (antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi résistantes).

Au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes qui développent des signes d'atteinte hépatique, d'atteinte pulmonaire et/ou de symptômes d'hypersensibilité doivent arrêter immédiatement le traitement et bénéficier rapidement d'une prise en charge adaptée.

Compte tenu de la survenue plus fréquente d'effets indésirables chez les patientes de plus de 65 ans la prescription devra tenir compte de la fonction rénale (cf Contre-indications, Effets indésirables).

(...)

4.8 EFFETS INDESIRABLES

(...)

- pulmonaires :

Très rare : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie). A noter que, lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et les atteintes ont pu évoluer vers la fibrose (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

- hépatiques :

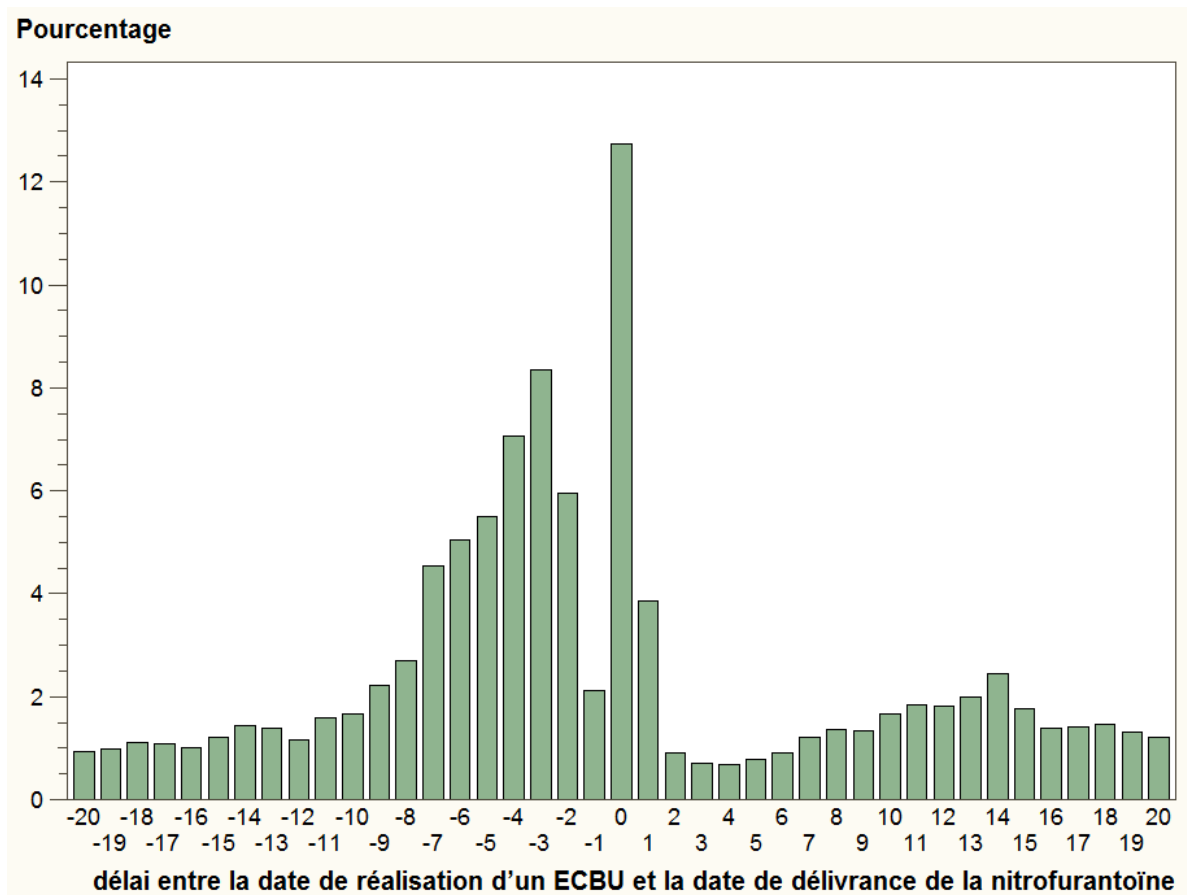
Très rare : hépatites cytolytiques, hépatiques cholestatiques. A noter que, lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et des hépatites chroniques actives, cirrhoses, nécroses hépatiques ou hépatites fulminantes ont été rapportées (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

(...)

Annexe 2 - liste des variables de biologie

Actes de biologie	Code nomenclature des actes de biologie médicale	Commentaires
EX MICROBIO URINES (ECBU)	5201	
EX MICROBIO PLAIE, ECOULEMENT PURULENT, TISSU	5215	Code utilisé pour les ECBU sur patients présentant une sonde à demeure (colonisation plurimicrobienne)

Annexe 3 - Distribution du délai entre la date de réalisation d'un ECBU et la date de délivrance de la nitrofurantoïne



Annexe 4 - Algorithmes de construction des covariables facteurs de risque de complication

Variables	Sources de données - Codes et correspondances	Commentaires de construction
Binaire « Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire »	PMSI - CIM 10 - N10 - Néphrite tubulo-interstitielle aiguë	Avoir été hospitalisé (DP, DR ou DAS) avec ces codes CIM-10 dans le mois précédant la délivrance de NTF
	PMSI - CIM 10 - N11 - Néphrite tubulo-interstitielle chronique	
	PMSI - CIM 10 - N12 - Néphrite tubulo-interstitielle, non précisée comme aiguë ou chronique	
	PMSI - CIM 10 - N13 - Uropathie obstructive et par reflux	
	PMSI - CIM 10 - N20 - Calcul du rein et de l'uretère	
	PMSI - CIM 10 - N21 - Calcul des voies urinaires inférieures	
	PMSI - CIM 10 - N22 - Calcul des voies urinaires au cours de maladies classées ailleurs	
	PMSI - CIM 10 - N23 - Colique néphrétique, sans précision	
	PMSI - CIM 10 - N28.0 - Ischémie et infarctus du rein	
	PMSI - CIM 10 - N30 - Cystite	
	PMSI - CIM 10 - N32.0 - Obstruction du col de la vessie	
	PMSI - CIM 10 - N39.0 - Infection des voies urinaires, siège non précisé	
	PMSI - CIM 10 - G95.8 - Autres affections précisées de la moelle épinière	
Binaire « Insuffisance rénale chronique »	PMSI - CIM 10 - N18 - dialyse	Avoir été hospitalisé (DP, DR ou DAS) dans l'année précédant la date de délivrance de NTF avec ces codes Ou Être en ALD avec les mêmes codes CIM-10 cités ci-contre excepté Z49 dans l'année précédant la date de délivrance.
	PMSI - CIM 10 - N18 - insuffisance rénale chronique	
	PMSI - CIM 10 - I12 - néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale	
	PMSI - CIM 10 - I13.1 - cardio-néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale	
	PMSI - CIM 10 - I13.2 - cardio-néphropathie hypertensive avec insuffisance cardiaque et rénale	
Binaire « VIH »	PMSI - CIM 10 - B200 à B249, F024 et O987	Être en ALD avec ces codes CIM-10. Ou avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) avec ces codes dans l'année précédant la délivrance de NTF Ou consommation de médicaments VIH avec ces codes ATC
	ATC - J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX10, J05AX11, J05AE (à l'exception du code J05AE12), J05AF (à l'exception du code J05AF10), J05AG, J05AR	
Binaire « Immunosuppresseurs »	EGB - ATC - L04	Le mois avant la délivrance de NTF sur la période d'étude
Binaire « Diabète »	EGB - ATC - A10A, A10B	2 prescriptions insuline ou médicament antidiabétique oral
	EGB - ALD - CIM 10 E10-E14	

Variables	Sources de données - Codes et correspondances	Commentaires de construction
		l'année précédant le DR ou ALD avec codes CIM10 du diabète sucré
Binaire « Cirrhose, fibrose et insuffisance hépatiques »	PMSI - CIM 10 - R18 (ascite), I85 (varices œsophagiennes), K70 (maladie alcoolique du foie), K71 (maladie toxique du foie), K72 (insuffisance hépatique non classée ailleurs) et K74 (fibrose et cirrhose du foie)	Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) dans l'année précédant la délivrance de NTF avec codes. Ou être en ALD avec les mêmes codes CIM-10 dans l'année précédant la date de délivrance.
Binaire « Grossesse »	PMSI - CIM 10 - Z37 - Résultat de l'accouchement PMSI - CIM 10 - Z39 - Soins et examens du post-partum - Prise en charge pour soins et examens du post-partum	Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) dans l'année suivant la délivrance de NTF avec codes.

Annexe 5 - Algorithme de construction des covariables d'antibiothérapies

Variables	Sources de données - Codes et correspondances	Commentaires de construction
Qualitative ordonnée « rang de la cure de NTF »	EGB - ATC - J01XE01 - nitrofurantoïne	4 modalités : <ul style="list-style-type: none"> - Cure de rang 1 - Cure de rang 2 - Cure de rang 3 - Cure de rang 4 et + Le délai entre 2 cures de NTF doit être inférieur à 365 jours
Binaire « délivrance d'une cure répétée mensuellement (35 jours) »		Au moins 3 cures de NTF chacune espacée d'un délai de moins de 35 jours
Binaire « antibiotique des cystites autres que NTF dans les 15 jours précédant le traitement par NTF »	EGB - ATC - J01XX01 - Fosfomycine – trométamol EGB - ATC - J01CA08 – Pivmécillinam	Au moins une délivrance d'un antibiotique avec un de ces codes ATC dans les 15 jours précédant la délivrance de NTF
Binaire « antibiotique des cystites dans les 90 jours précédant le traitement par NTF »	EGB - ATC - J01MA – Fluoroquinolone EGB - ATC - J01CR02 - Amoxicilline et acide clavulanique	Au moins une délivrance d'un antibiotique avec un de ces codes ATC dans les 90 jours précédant la délivrance de NTF
Binaire « antibiotique des cystites dans les 180 jours précédant le traitement par NTF »	EGB - ATC - J01CA04 – Amoxicilline	Au moins une délivrance d'un antibiotique avec un de ces codes ATC dans les 180 jours précédant la délivrance de NTF
Binaire « + de 4 antibiotiques des cystites autres que NTF dans les 365j (cystite récidivante) »	EGB - ATC - J01EE01 - Sulfaméthoxazole et triméthoprim EGB - ATC - J01DD08 - Céfixime	+ de 4 délivrances d'un antibiotique avec un de ces codes ATC dans les 365j précédant la délivrance de NTF
Catégorielle « Antibiotiques délivrés dans les 15 jours précédant la délivrance de NTF » à 3 modalités comprenant notamment les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes	EGB - ATC - J01DC- Céphalosporine de 2 ^{ème} génération EGB - ATC - J01DD- Céphalosporine de 3 ^{ème} génération EGB - ATC - J01DE - Céphalosporine de 4 ^{ème} génération	3 modalités, 1/ C2G / C3G / C4G / fluoroquinolone / amoxicilline et inhibiteur d'enzyme 2/ autre antibiotique 3/ pas d'antibiotique, dans les 15 jours précédant la délivrance de NTF
Catégorielle « Antibiotiques délivrés dans les 15 jours précédant la délivrance de NTF » à 3 modalités comprenant notamment les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes	EGB - ATC - J01MA – Fluoroquinolone EGB - ATC - J01CR02 - Amoxicilline et acide clavulanique	3 modalités, 1/ C2G / C3G / C4G / fluoroquinolone / amoxicilline et inhibiteur d'enzyme 2/ autre antibiotique 3/ pas d'antibiotique, dans les 90 jours précédant la délivrance de NTF

Annexe 6 - Ventilation des montants remboursés au titre des soins de ville et de l'hospitalisation privée pour des soins exécutés en 2010, suivant leur mois de remboursement [13]

Soins remboursés au cours du	soins de ville		hospitalisation privée	
	%	% cumulé	%	% cumulé
1er mois (mois des soins)	49.87%	49.87%	14.75%	14.75%
2nd mois	35.78%	85.65%	62.86%	77.61%
3ème mois	6.64%	92.29%	14.61%	92.22%
4ème mois	4.26%	96.54%	3.79%	96.01%
5ème mois	1.12%	97.66%	1.40%	97.41%
6ème mois	0.67%	98.33%	0.71%	98.12%
7ème mois	0.40%	98.73%	0.43%	98.55%
8ème mois	0.30%	99.02%	0.25%	98.80%
9ème mois	0.18%	99.21%	0.22%	99.01%
10ème mois	0.16%	99.36%	0.18%	99.19%
11ème mois	0.10%	99.46%	0.15%	99.34%
12ème mois	0.08%	99.55%	0.17%	99.50%
13ème au 18ème mois	0.29%	99.84%	0.33%	99.84%
19ème au 24ème mois	0.12%	99.96%	0.13%	99.97%
25ème au 27ème mois	0.04%	100.00%	0.03%	100.00%