

# **SPILF 2015**

## **Mise au point**

### **DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE**

- **cystite aiguë simple**
- **cystite à risque de complication**
- **cystite récidivante**
- **pyélonéphrite aiguë simple**
- **pyélonéphrite aiguë à risque de complication**
- **infection urinaire masculine**
- **infection urinaire au cours de la grossesse**

Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations initialement mises en ligne en mai 2014

## **ARGUMENTAIRE**

## **GROUPE DE TRAVAIL**

Pr François CARON, Infectiologue, Rouen  
Président du groupe, responsable du groupe de travail pyélonéphrites  
Dr Tatiana GALPERINE, Infectiologue, Lille  
Co-présidente du groupe, responsable du groupe de travail cystites  
Dr Manuel ETIENNE, Infectiologue, Rouen  
Responsable du groupe de travail infections urinaires masculines  
Pr Audrey MERENS, Microbiologiste, Saint-Mandé  
Responsable du groupe de travail microbiologie  
Dr Clara FLATEAU, Infectiologue, Saint-Mandé  
Chargée de projet

Dr René AZRIA, Généraliste, Vétheuil  
Dr Stéphane BONACORSI, Microbiologiste, Paris  
Pr Franck BRUYERE, Urologue, Tours  
Dr Gérard CARIOU, Urologue, Paris  
Dr Robert COHEN, Pédiatre, Saint-Maur-des-Fossés  
Dr Thanh DOCO-LECOMPTE, Infectiologue  
Dr Elisabeth ELEFANT, Embryologiste, Paris  
Dr Rémy GAUZIT, Anesthésiste-Réanimateur, Paris  
Pr Gaëtan GAVAZZI, Gériatre, Grenoble  
Pr Laurent LEMAITRE, Radiologue, Lille  
Dr Josette RAYMOND, Microbiologiste, Paris  
Pr Eric SENNEVILLE, Infectiologue, Tourcoing  
Pr Albert SOTTO, Infectiologue, Nîmes  
Dr Christophe TRIVALLE, Gériatre, Villejuif

## **GROUPE DE RELECTURE**

Dr Eric BONNET, Infectiologue, Toulouse  
Dr Bernard CASTAN, Infectiologue, Ajaccio  
Pr Emmanuel CHARTIER-KASTLER, Urologue, Paris  
Dr Sylvain DIAMANTIS, Infectiologue, Melun  
Pr Benoît GUERY, Infectiologue, Lille  
Dr Philippe LESPRIT, Infectiologue, Créteil  
Dr Yves PEAN, Microbiologiste, Paris  
Pr Lionel PIROTH, Infectiologue, Dijon  
Pr Christian RABAUD, Infectiologue, Nancy  
Dr Joseph-Alain RUIMY, Généraliste, Paris  
Pr Jean-Paul STAHL, Infectiologue, Grenoble  
Dr Christophe STRADY, Infectiologue, Reims  
Dr Emmanuelle VARON, Microbiologiste, Paris  
Dr Fanny VUOTTO, Infectiologue, Lille  
Dr Claire WINTERBERGER, Infectiologue, Grenoble

## SOMMAIRE

<b>METHODE GENERALE</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>I. TERMINOLOGIE</b> .....	<b>7</b>
1. DEFINITIONS DES INFECTIONS URINAIRES.....	7
2. COLONISATION URINAIRE .....	8
<b>II. EPIDEMIOLOGIE ET RESISTANCE DE <i>ESCHERICHIA COLI</i> AUX ANTIBIOTIQUES</b> .....	<b>10</b>
<b>1. GENERALITES</b> .....	10
2. ORIGINE DES DONNEES DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES .....	10
3. RESISTANCE DE <i>E.COLI</i> AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ADULTE .....	11
4. RESISTANCE DE <i>E. COLI</i> AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT .....	15
<b>5. <i>E. COLI</i> PRODUCTEURS DE BLSE IMPLIQUES DANS LES IU COMMUNAUTAIRES</b> .....	15
<b>III. OUTILS DIAGNOSTIQUES DES INFECTIONS URINAIRES</b> .....	<b>22</b>
1. GENERALITES .....	22
2. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU).....	22
3. BANDELETTES REACTIVES CHIMIQUES .....	24
<b>IV. INFECTIONS URINAIRES DU SUJET AGE</b> .....	<b>27</b>
1. INTRODUCTION.....	27
3. SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC .....	28
4. SPECIFICITES DU TRAITEMENT .....	30
<b>V. COLONISATION URINAIRE</b> .....	<b>34</b>
1. DEFINITION ET PREVALENCE .....	34
2. INDICATIONS DE DEPISTAGE ET DE TRAITEMENT.....	34
<b>VI. CYSTITES</b> .....	<b>36</b>
1. CYSTITE AIGUE SIMPLE.....	36
2. CYSTITE AIGUE A RISQUE DE COMPLICATION .....	44
3. CYSTITES AIGUES RECIDIVANTES .....	47
<b>VII. PYELONEPHRITES AIGUES</b> .....	<b>61</b>
1. PYÉLONÉPHRITE AIGUE SIMPLE, SANS SIGNE DE GRAVITÉ.....	61
2. PYELONEPHRITE AIGUE, A RISQUE DE COMPLICATION, SANS SIGNE DE GRAVITE .....	71
3. PYELONEPHRITE AIGUE GRAVE .....	74
<b>VIII. INFECTIONS URINAIRES MASCULINES</b> .....	<b>84</b>
1. DIAGNOSTIC .....	84
2. TRAITEMENT .....	85
<b>IX. INFECTIONS URINAIRES AU COURS DE LA GROSSESSE</b> .....	<b>93</b>
1. INTRODUCTION.....	93
2. COLONISATION URINAIRE GRAVIDIQUE.....	94
3. CYSTITE AIGUE GRAVIDIQUE.....	99
4. PYELONEPHRITE AIGUE GRAVIDIQUE.....	103
<b>X. ANNEXES</b> .....	<b>89</b>
ANNEXE 1.....	119
ANNEXE 2.....	122

## METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances. Elles résultent de l'analyse des données de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Les précédentes recommandations édictées par la SPILF en 2008 ont été conservées lorsqu'aucune donnée nouvelle ne justifiait de modification. Les changements proposés répondent donc à des données scientifiques nouvelles, telles que l'évolution des résistances aux antibiotiques, de nouvelles études de pharmacovigilance, ou des publications scientifiques évaluant de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Cette prise en compte des données scientifiques les plus récentes a conduit à formuler, dans certaines situations, des propositions thérapeutiques dépassant le cadre des AMM.

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Association Française d'Urologie, le Collège National des Généralistes Enseignants, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, la Société Française de Pédiatrie, la Société Française de Gériatrie et Gérontologie, la Société Française de Médecine d'Urgence, la Société Française de Radiologie, la Société Française de Microbiologie, le Centre de Référence des Agents Tératogènes ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

Le groupe de travail a regroupé des experts des disciplines concernées (infectiologie, urologie, microbiologie, gériatrie, gynécologie-obstétrique, médecine générale, pédiatrie et radiologie), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers. Avec l'aide d'une chargée de projet, les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction de deux coordinateurs.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation manuelle des banques de données *Medline* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise à partir de 2008 (date des dernières recommandations). Des données issues de congrès ou des références plus anciennes pertinentes ont également été incluses dans ces recommandations.

Ces recommandations et leur argumentaire ont été établis en accord avec la méthodologie de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques [1]. Les grades A, B ou C sont attribués aux recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique des études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau infra). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations résultent d'un accord professionnel prenant en compte l'état des pratiques et les avis d'experts.

Le texte élaboré par les différents groupes de travail a ensuite été soumis à un groupe de lecture. Les experts de ce groupe ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité et l'applicabilité du texte.

### **Financement**

Ces recommandations ont été financées par la SPILF.

### **Indépendance**

Le comité d'organisation des recommandations de la SPILF a demandé aux experts ayant participé à l'élaboration de ces recommandations de déclarer d'éventuels liens d'intérêts.

### **Diffusion**

L'argumentaire, le texte court des recommandations et le diaporama sont téléchargeables sur le site de la SPILF.

Le référentiel fera l'objet d'un numéro spécial de la revue *Médecine et Maladies Infectieuses*, à paraître à l'automne 2014.

## Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations<sup>1</sup>.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau 1</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>• Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>• Etudes comparatives non randomisées bien menées</li><li>• Etudes de cohorte</li></ul>	B Présomption scientifique
<u>Niveau 3</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Etudes cas-témoin</li></ul> <u>Niveau 4</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Etudes comparatives comportant des biais importants</li><li>• Etudes rétrospectives</li><li>• Séries de cas</li><li>• Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li></ul>	C Faible niveau de preuve scientifique

1. Haute Autorité de Santé. Elaboration de recommandations de bonne pratique, Méthode «Recommandations pour la pratique clinique», Décembre 2010.

## LISTE DES ABREVIATIONS

### Institutions et dispositions légales

**AFSSA** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

**AFORCOPI-BIO** : Association de formation continue en pathologie infectieuse des biologistes

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

**ANDEM** : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale

**CA-SFM** : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

**EARSS** : European antibiotic resistance surveillance system

**EUCAST** : European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing

**ESCMID** : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**EAU** : European association of urology

**HAS** : Haute autorité de santé

**InVS** : Institut national de veille sanitaire

**ONERBA** : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne

**SFM** : Société Française de Microbiologie

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

### Termes médicaux

**BLSE** : bêta-lactamase à spectre étendu

**BU** : bandelette urinaire

**C3G** : céphalosporine de troisième génération

**EBLSE** : entérobactérie productrice de BLSE

**ECBU** : examen cyto-bactériologique des urines

**EHPAD** : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**IU** : infection urinaire

**PNA** : pyélonéphrite aiguë

**TDM** : tomographie par ordinateur

**TMP** : triméthoprim

**TMP-SMX** : triméthoprim-sulfaméthoxazole (ou cotrimoxazole)

**UFC** : unités formant colonies

**UIV** : urographie intra-veineuse

## INTRODUCTION

L'objectif de ces recommandations est de proposer, à partir de données réactualisées, une prise en charge optimale des patients ayant une IU communautaire, dans le contexte de modification de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques. Outre l'efficacité et la tolérance, les critères de choix des antibiotiques incluent l'effet collatéral sur le microbiote intestinal (réservoir des bactéries résistantes) en conformité avec le rapport de l'ANSM sur la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques [1].

Les candiduries, les urétrites, les infections de vessie neurologique, les cystites récidivantes à risque de complications, les prostatites chroniques et les IU liées aux soins sont exclues du champ de ces recommandations.

1. *Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques*, ANSM, Novembre 2013, <http://ansm.sante.fr>

# I. TERMINOLOGIE

La terminologie la plus fréquemment employée dans la littérature scientifique et les dossiers d'AMM distingue les IU «simples» et les IU «compliquées». Cependant, les critères d'IU «compliquées» peuvent varier, conduisant à inclure sous cette dénomination des situations très hétérogènes.

Le groupe a proposé de retenir deux catégories: les IU «simples» et les IU «à risque de complication». Ce dernier terme est plus explicite que l'ancienne dénomination d'IU compliquée, et met mieux en valeur la notion de facteur de risque lié au terrain sous-jacent, qui est un élément essentiel pour guider la stratégie diagnostique et thérapeutique. Les comorbidités considérées comme facteurs de risque de complication, ainsi que la définition du patient « âgé » ont été précisées (cf. définitions infra).

Outre le caractère simple ou à risque de complication, la prise en charge initiale des pyélonéphrites (PNA) et des IU masculines est conditionnée par la présence ou l'absence de signe de gravité clinique.

Enfin, le concept d'«IU masculines» permet de prendre en compte la diversité de présentations cliniques chez l'homme.

## **Ce qui est nouveau :**

**-le terme IU à risque de complication remplaçant le terme d'IU compliquée.**

**-le concept d'IU masculine.**

**-la nouvelle définition du sujet âgé.**

## **1. DEFINITIONS DES INFECTIONS URINAIRES**

### **1.1. Infections urinaires simples**

Ce sont des IU survenant chez des patients sans facteur de risque de complication (voir ci-dessous).

### **1.2. Infections urinaires à risque de complication**

Ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...).
- sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes.
- grossesse (*voir chapitre spécifique*).
- sujet âgé : patient de plus de 65 ans avec  $\geq 3$  critères de fragilité (critères de Fried, cf. ci-dessous), ou patient de plus de 75 ans.
- immunodépression grave
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance  $< 30$  ml/min).

#### Définition du sujet âgé (selon les critères de Fried) :

La définition du sujet âgé (voir chapitre spécifique) prend en compte à la fois l'âge et la fragilité. Ce concept gériatrique de fragilité est défini comme la présence de  $\geq 3$  critères, parmi :

- perte de poids involontaire au cours de la dernière année,
- vitesse de marche lente,
- faible endurance,
- faiblesse/fatigue,
- activité physique réduite.

Au delà de 75 ans, très rares sont les sujets sans facteur de risque de complication.

#### Diabète

Le diabète, même insulino-requérant, n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication. En effet, bien que les IU soient plus fréquentes chez les patients diabétiques, la plupart des études ne mettent pas en évidence de pronostic plus défavorable des IU chez les patients diabétiques comparés aux patients

non-diabétiques (Tableau bibliographique).

Immunodépression : Il n'existe pas dans littérature de données permettant de lister précisément les situations d'immunodépression associées à un risque d'évolution aggravé des IU.

Par accord professionnel, il est convenu que les immunodépresseurs graves peuvent être associées à un risque de complication des IU (exemples : immuno-modulateurs, cirrhose, transplantation...).

### **1.3. Infections urinaires graves**

Qu'elle soit initialement simple ou à risque de complication, une IU peut s'accompagner d'un sepsis grave, ou d'un choc septique.

L'indication d'un drainage chirurgical ou interventionnel est également un signe de gravité, car le sepsis peut s'aggraver en péri-opératoire.

Les signes de gravité sont :

- sepsis grave
- choc septique
- indication de drainage chirurgical ou interventionnel

#### **Sepsis grave**

##### **Sepsis + au moins un critère parmi**

**Lactates** > 2 mmol/l (ou > 1,5 fois la normale)

**Hypotension artérielle** systolique < 90 mmHg  
ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base,  
ou moyenne < 65 mmHg,  
ou PA diastolique < 40 mm Hg.

**Dysfonction d'organe** (une seule suffit) :

##### **Respiratoire :**

PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ou SpO<sub>2</sub> < 90 % à l'air (*a fortiori* sous O<sub>2</sub>),

ou PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300,

ou baisse de ce rapport de plus de 20 % chez le malade sous assistance ventilatoire.

##### **Rénale :**

oligurie < 0,5 ml/kg par heure, persistante pendant 3 heures malgré le remplissage

ou créatinine > 177 µmol/l (20 mg/l),

ou élévation de plus de 50 % par rapport au chiffre de base.

##### **Coagulation :**

thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup> ou TP < 50 %,

ou chute de plus de 30 % des plaquettes ou du TP sur 2 prélèvements successifs.

Présence d'une CIVD.

**Hépatique :** hyperbilirubinémie > 34 µmol/l

Fonctions supérieures : encéphalopathie ou syndrome confusionnel, qui pourrait être traduit par un score de Glasgow < 14.

#### **Choc septique**

Persistance de l'hypotension (PAs < 90 ou PAm < 65 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion (lactatémie ≥ 4 mmol/l, oligurie) malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection.

D'après : Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation 16 (2007) S1–S21.

### **1.4. Cystites récidivantes**

Elles sont définies par la survenue d'au moins 4 épisodes durant une période de 12 mois consécutifs.

## **2. COLONISATION URINAIRE**

La colonisation urinaire – (bactériurie asymptomatique) – est la présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées. Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme

enceinte, où un seuil de bactériurie à  $\geq 10^5$  UFC /ml est classiquement retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition.

**Ce qui est nouveau :**

- **révision des comorbidités définissant les IU à risque de complication**
- **le diabète, même insulino-requérant, ne fait plus partie des facteurs de risque de complication**
- **l'indication de drainage chirurgical ou interventionnel constitue un critère de gravité**

## II. EPIDEMIOLOGIE ET RESISTANCE DE *ESCHERICHIA COLI* AUX ANTIBIOTIQUES

La capacité d'induire une infection n'est pas identique pour toutes les espèces bactériennes : c'est le concept de virulence bactérienne ou de pathogénicité. Pour induire une IU, les bactéries uropathogènes doivent vaincre les mécanismes de défense naturelle de l'hôte (flux urinaire, molécules antibactériennes et effecteurs de la réponse immunitaire) qui peuvent eux-mêmes être compromis par une obstruction des voies urinaires ou un cathétérisme vésical.

Quelle que soit la présentation clinique, *E. coli* est la bactérie la plus fréquemment rencontrée (70-95%) dans les infections urinaires (IU) communautaires. Elle est suivie par les autres entérobactéries (10-25% en fonction du tableau clinique), particulièrement *Proteus* spp. et *Klebsiella* spp. *Staphylococcus saprophyticus* est presque exclusivement responsable de cystites, où il représente 1 à 7 % des cas en France selon les études. C'est chez la femme de 15 à 30 ans que cette bactérie est le plus souvent isolée. Dans cette catégorie d'âge, elle peut représenter 10% des bactéries isolées de cystites.

### 1. GENERALITES

Il existe, en France comme à l'étranger, une augmentation de la résistance bactérienne à certains antibiotiques couramment utilisés dans les IU communautaires. La prévalence des résistances est marquée par une disparité géographique et des facteurs individuels.

Le principal facteur de risque de résistance est l'exposition antérieure aux antibiotiques. En effet l'utilisation d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques est la cause de la progression de la résistance bactérienne à cet antibiotique, mais aussi parfois à d'autres familles d'antibiotiques, en raison de mécanismes croisés ou de transmission d'éléments génétiques mobiles porteurs de plusieurs gènes de résistance.

Ces résistances bactériennes se développent plus facilement dans le microbiote digestif en raison du grand nombre de bactéries (supérieur à  $10^9$  bactéries par gramme de selles) favorisant les contacts ainsi que l'émergence de mutants résistants. Les IU sont le plus souvent d'origine ascendante par contamination à partir de la flore périnéale, elle-même reflet de la flore digestive, cette pression de sélection a donc un retentissement clinique. Ainsi, un traitement par quinolones dans les 6 mois précédant une IU augmente le risque de développer une infection avec une souche résistante. D'autres études ont montré un risque – certes moindre – jusqu'à un an. D'autres familles d'antibiotiques ont également un impact sur le microbiote digestif: les bêta-lactamines à large spectre comme les céphalosporines (en particulier les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération) et les associations pénicilline-inhibiteur de bêta-lactamase, ainsi que le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). En revanche, la fosfomycine, le pivmécillinam et la nitrofurantoïne sont considérées comme ayant un effet sur le microbiote très limité.

Seules seront abordées ici les résistances acquises aux antibiotiques de *E. coli*, espèce prédominante dans les IU communautaires et pour laquelle ces résistances évoluent tout particulièrement.

### 2. ORIGINE DES DONNEES DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

L'étude de la résistance aux antibiotiques se heurte à un biais de recrutement. En effet, les données basées sur l'étude *in vitro* de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées en culture, ne se rapportent qu'aux patients ayant bénéficié d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Les souches collectées sont donc préférentiellement mises en évidence chez des patients de plus de 65 ans ou ayant une infection récidivante ou une pathologie sous-jacente ou présentant un échec d'antibiothérapie préalable. Les souches responsables de cystites aiguës simples sont sous-représentées dans les études.

Les données de sensibilité ici présentées sont majoritairement extraites des données des réseaux de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) [1], particulièrement d'études multicentriques menées par les réseaux de laboratoires de ville (AFORCOPI-BIO, MEDQUAL, EPIVILLE). Ces réseaux excluent toutes les souches isolées de patients hospitalisés, afin d'avoir le meilleur reflet possible de l'épidémiologie de la résistance dans les IU prises en charge "en ville". Même si ces données peuvent inclure quelques patients pris en charge en ville mais ayant fréquenté récemment un établissement de santé, il s'agit des rares données multicentriques françaises permettant d'estimer au mieux la résistance bactérienne en milieu communautaire.

Afin de prendre également en compte les isolats issus d'hémocultures positives dans le cas de pyélonéphrites aiguës (PNA) communautaires prises en charge à l'hôpital, les données issues de bactériémies communautaires (souvent d'origine urinaire) sont intégrées. Elles sont issues du réseau Ile-de-France de l'ONERBA, réseau intégré dans la surveillance de l'European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS).

D'autres données de sensibilité émanent d'études cliniques multicentriques ou d'analyses rétrospectives de bases de données (études ARESC, réseau SPHERES, réseau ACTIV).

Les données pédiatriques sont issues des laboratoires de microbiologie de centres hospitaliers, en prenant en compte uniquement les prélèvements provenant des services de consultations ou des urgences.

Enfin, quelques données sont issues du réseau REUSSIR de l'ONERBA regroupant un nombre très important de souches de *E.coli* mais qui ne sont pas exclusivement isolées d'IU.

### **3. RESISTANCE DE *E.COLI* AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ADULTE**

*E. coli* est naturellement sensible à l'ensemble des pénicillines (exceptées les pénicillines G et M), des céphalosporines, des carbapénèmes, des quinolones, des aminosides, à la fosfomycine, à la nitrofurantoïne, au triméthoprime(TMP) et au TMP-SMX.

La fréquence des résistances acquises est variable en fonction des familles d'antibiotiques et des molécules.

Le taux de résistance acquise à un antibiotique est un des critères pris en compte pour le choix des antibiothérapies probabilistes.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des cystites simples, pathologie bénigne dont le risque d'évolution vers une PNA est très faible, les antibiotiques utilisables sont ceux dont le taux de résistance est inférieur à 20 % dans la population cible.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des autres IU (cystite à risque de complication, cystite gravidique, PNA, IU masculine), un taux de résistance supérieur à 10% n'est pas acceptable [2].

#### **3.1. Amoxicilline**

En France, la sensibilité de *E. coli* à l'amoxicilline se situe aux alentours de 55%. En 2011, elle était de 54,8 % pour le réseau AFORCOPI-BIO [3] et de 56,1 % pour le réseau MEDQUAL. Elle est stable depuis le début des années 2000. La fréquence de la résistance de *E. coli* vis-à-vis de l'amoxicilline explique que cette molécule ne soit pas actuellement recommandée en traitement probabiliste des IU communautaires.

#### **3.2. Amoxicilline + acide clavulanique**

En considérant les concentrations critiques recommandées par le CA-SFM jusqu'en 2013 (souche sensible si  $\leq 4$  mg/l et résistant si  $>8$  mg/l), la sensibilité de *E. coli* à l'association amoxicilline + acide clavulanique se situe entre 65 % et 75 % [4]. Elle était de 71,1% et de 67,4 % dans les réseaux AFORCOPI-BIO [3] et MEDQUAL en 2011, respectivement.

Il a parfois été suggéré que ce chiffre élevé de souches rendues non sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique pourrait être artificiellement majoré par une interprétation trop fréquente d'un résultat brut « sensible » en un résultat « intermédiaire » lors de la lecture interprétative de l'antibiogramme en présence de certains mécanismes de résistance, au détriment des recommandations du CA-SFM. L'analyse des données brutes (diamètres d'inhibition à l'antibiogramme) dans les bases de données REUSSIR de l'ONERBA, avant toute lecture interprétative éventuelle de l'antibiogramme, retrouve un pourcentage identique de souches non sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique (souches intermédiaires et souches résistantes), compris entre 25 et 35%. Ceci permet de lever le doute sur une éventuelle interprétation abusive d'un résultat "sensible" en un résultat "intermédiaire".

Ce pourcentage élevé de souches non sensibles (R+I) n'est pas compatible avec l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique en traitement probabiliste des IU communautaires.

A partir de 2014, les concentrations critiques de l'amoxicilline-acide clavulanique adoptées par le CA-SFM/EUCAST sont modifiées et modulées selon le tableau clinique : pour les cystites exclusivement, la souche sera rendue sensible si  $CMI \leq 32$ mg/L ; pour les autres infections la concentration critique sera de 8 mg/L [5]. Ceci va entraîner la suppression de la catégorisation intermédiaire pour l'amoxicilline-acide clavulanique dans la cystite. L'augmentation attendue du nombre de souches catégorisées sensibles devrait permettre de rediscuter ultérieurement le positionnement de l'amoxicilline-acide clavulanique dans la cystite.

#### **3.3. Pivmécillinam**

Le pivmécillinam, bioprécurseur du mécillinam, est une bêta-lactamine présentant une affinité sélective pour la PLP2, à la différence de la majorité des autres bêta-lactamines. Cette molécule est largement utilisée dans les pays nordiques pour le traitement des cystites, avec des taux de résistance qui demeurent faibles.

La prévalence de la résistance au pivmécillinam est peu documentée en France, cet antibiotique étant exceptionnellement utilisé donc peu testé par les laboratoires de bactériologie. L'étude des diamètres

d'inhibition sur l'antibiogramme de plus de 7000 souches de *E. coli* non redondantes isolées au sein du réseau REUSSIR en 2009 et 2010 retrouve un taux de sensibilité de 85,5%. Dans une série française de cystites simples non récidivantes ayant fait l'objet d'un ECBU en 2009-2010 (étude BACYST), le taux de résistance au pivmécillinam s'établissait à 12% pour *E. coli* (124/141) et à 13% pour l'ensemble des bacilles à Gram négatif (138/158) [6].

Cependant, l'étude multicentrique européenne ARESA menée entre 2003 et 2006, retrouvait un taux de sensibilité au pivmécillinam bien plus élevé (97,1%) pour une collection de 409 souches de *E. coli* isolées en France à partir de cystites communautaires non compliquées chez la femme de 15 à 65 ans (absence d'infection urinaire récidivante, de grossesse, de diabète, d'antécédent urologique, de fièvre ou de prise d'antibiotiques dans les 15 jours) [7-8]. De même l'étude européenne ECO-SENS II réalisée en 2008 chez le même type de patientes, mais n'incluant pas la France, retrouvait un taux de sensibilité de 99,1% [9].

*S. saprophyticus* est naturellement résistant au pivmécillinam (CMI<sub>50</sub> = 8 à 64 mg/l). Cependant, en raison des fortes concentrations urinaires de cet antibiotique, le pivmécillinam est rapporté comme efficace avec un certain succès (70 à 90%) dans le traitement des cystites à *S. saprophyticus* [10].

La sensibilité au pivmécillinam de *E. coli* dans les IU communautaires en France est globalement inférieure à celle observée dans les pays nordiques [11] mais compatible avec son utilisation dans le traitement probabiliste des cystites simples.

### **3.4. Céphalosporines**

Le principal mécanisme de résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) de *E. coli* est l'acquisition d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) d'origine plasmidique. Le second mécanisme, bien plus rare, est la présence d'une céphalosporinase.

Au début des années 2000, la résistance de *E. coli* isolées d'IU communautaires aux C3G (céfotaxime ou ceftriaxone testés) était exceptionnelle (<1%) [12]. En 2006, la prévalence de ces BLSE parmi les *E. coli* isolés dans la communauté était estimée à 1,1% lors de l'enquête trans-réseaux ONERBA [13]. En 2011 et 2012, leur prévalence en laboratoire de ville était estimée entre 4 et 4,5 % chez l'adulte (AFORCOPI-BIO, MEDQUAL) [12]. Elle était de 5,2% dans les bactériémies communautaires en 2011 (Réseau Ile de France). En 2012, lors d'une enquête ONERBA dans 70 laboratoires de ville des 3 réseaux MEDQUAL, EPIVILLE et AFORCOPI-BIO, répartis sur 18 des 22 régions françaises, la prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE dans les IU communautaires à *E. coli* était de 3,5% [14].

**La résistance de *E.coli* aux C3G dans les IU communautaires progresse et est actuellement proche de 5%. La production d'une BLSE est le mécanisme de résistance largement prédominant.**

### **3.5. Triméthoprime (TMP) et triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Les taux de résistance de *E. coli* au TMP et au TMP-SMX, B sont désormais identiques (1). En effet, historiquement, TMP-SMX présentait un avantage sur TMP, du fait d'une activité sur des souches TMP-résistantes mais TMP-SMX sensibles (par sensibilité aux sulfamides); actuellement de telles souches sont très rares.

En 2011, la prévalence de la résistance au TMP-SMX était de 23,5% dans le réseau AFORCOPI-BIO [3]. En 2012, 23,4% des 16328 *E. coli* inclus dans l'enquête Transville ONERBA étaient intermédiaires ou résistants au TMP-SMX [14]. Les données de l'étude BACYST retrouvent un taux de résistance plus faible (13%) dans la cystite simple non récidivante [6]. Cependant, les données de cette seule étude ne sont pas suffisantes pour proposer une réintroduction du TMP et du TMP-SMX en traitement probabiliste des IU communautaires de l'adulte.

### **3.6. Quinolones**

La résistance acquise aux quinolones est essentiellement liée à des mutations chromosomiques. La présence de mécanisme de résistance de support plasmidique (*qnr*, *aac6'(Ib)-cr*, *qep*) confère essentiellement une sensibilité diminuée qui contribue à la sélection de mutants résistants.

Les souches de *E.coli* sensibles à l'acide nalidixique sont également sensibles aux fluoroquinolones.

Les souches résistantes à l'acide nalidixique peuvent rester sensibles aux fluoroquinolones, mais témoignent d'une mutation de premier niveau, facilitant l'évolution vers une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones.

La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.

Les dernières données montrent une progression significative de la résistance aux quinolones des souches communautaires se situant entre 10-15 % pour les fluoroquinolones et entre 16-20% pour les quinolones de première génération (acide nalidixique).

Pour les souches de *E. coli* isolées d'ECBU prélevés en ville, et correspondant à des IU communautaires, qu'il s'agisse de cystites, d'IU masculines ou de PNA, la sensibilité à la ciprofloxacine était en 2011 de 89,3% dans le réseau AFORCOPI-BIO [3] et de 90,4 % dans le réseau MEDQUAL. Lors de l'enquête Transville ONERBA 2012, elle était de 88% (70 laboratoires, 16328 *E. coli* d'origine urinaire) [14]. La sensibilité à l'acide nalidixique était bien plus faible (83,7% pour AFORCOPI-BIO en 2011, 84% pour MEDQUAL en 2011; 77% lors de l'enquête Transville en 2012) [3,14], ce qui souligne les risques d'évolution vers des souches de haut niveau de résistance aux fluoroquinolones.

La résistance acquise aux fluoroquinolones est plus élevée chez les femmes plus âgées (sans qu'il soit possible de définir un seuil d'âge) et chez les hommes [15-23]. Les principaux facteurs de risque indépendants de résistance aux fluoroquinolones sont la prise d'antibiotiques (en particulier de quinolones) dans les 6 mois précédents, l'existence d'une pathologie urologique sous-jacente et la présence d'une sonde à demeure (tableau bibliographique). En revanche, chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance aux fluoroquinolones de *E. coli* reste proche de 5% [3] [6].

**Le taux de résistance global aux fluoroquinolones oscillant actuellement autour de 10% selon les études, il est important d'essayer de stratifier les taux de résistance en fonction de la présentation clinique.**

Ceci révèle des différences importantes :

- résistance aux fluoroquinolones dans les cystites

L'observatoire DRUTI (Drug Resistance in Community Urinary Tract Infections) sous l'égide de l'InVS a analysé, de janvier 2012 à février 2013, grâce à un réseau de 87 médecins généralistes répartis sur le territoire, les dossiers de toutes les femmes adultes non institutionnalisées consultant pour «infection urinaire», à l'exclusion de celles traitées par antibiotique dans les 7 derniers jours ; 393 sujets dont l'ECBU était positif ont été inclus; il s'agissait de femmes jeunes (seulement 16 % d'âge supérieur à 65 ans) avec peu de comorbidités et peu d'exposition aux antibiotiques (20 % dans les 3 derniers mois) ou d'hospitalisation (11 % dans la dernière année). Sur 331 souches de *E. coli*, 3,3 % étaient résistantes aux fluoroquinolones [24].

- résistance aux fluoroquinolones dans les PNA et IU masculines

Une approche indirecte peut être effectuée grâce aux données de sensibilité des souches isolées de bactériémies communautaires : la sensibilité à la ciprofloxacine était de 85,4% en 2011 au sein du réseau Ile-de-France.

Une étude multicentrique française, menée de mai à juillet 2013, a colligé 334 cas d'IU hospitalisées (d'âge moyen de 59 ans), associant 143 cas de PNA simple (soit 43 % de la cohorte), 98 cas (29 %) de PNA compliquée et 93 cas (28 %) de prostatite. *E. coli* était l'espèce dominante (82 %) avec un taux de résistance de 10 % à l'ofloxacine et de 7 % à la ciprofloxacine [25]. Une autre étude française, monocentrique, a analysé dans un CHU l'ensemble des cas de PNA hospitalisées de 2010 à 2012. Cette série était marquée par un âge moyen (66 ans) supérieur à la précédente, avec une dominance de PNA compliquées (64 %). Sur 129 souches de *E. coli*, le taux de souches non sensibles était de 15 % pour l'ofloxacine. La résistance à l'ofloxacine dépendait du terrain : de seulement 6 % pour les PNA simples à 20 % pour les PNA compliquées, avec une parfaite linéarité selon le nombre de facteurs de risque de complication (14 % de résistance pour un facteur de risque, 19 % pour deux facteurs de risque, 25 % pour trois facteurs de risque et plus) [26].

**En résumé :**

- la résistance de *E.coli* aux fluoroquinolones a augmenté au cours des 10 dernières années pour atteindre aujourd'hui 3% à 25% selon la présentation clinique et le terrain.
- l'impact écologique important des fluoroquinolones sur le microbiote intestinal rend obligatoire une stratégie d'épargne et limite leur usage à des indications spécifiques.
- la prescription d'une quinolone dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication) expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il faut donc veiller à ne pas prescrire ces antibiotiques de façon répétée chez un même patient.
- pour les souches résistantes aux quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine), et sensibles aux fluoroquinolones, une alternative à cette classe doit être si possible recherchée compte tenu du risque d'émergence de mutants résistants de haut niveau.
- pour les souches sensibles aux fluoroquinolones, il n'existe pas de données microbiologiques, en terme d'efficacité ou de pression de sélection, pour prôner une molécule plutôt qu'une autre parmi ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine.

### **3.7. Fosfomycine-trométamol**

Le spectre de la fosfomycine-trométamol englobe l'essentiel de bactéries responsables de cystites, à l'exception de *S. saprophyticus*. Son effet collatéral sur le microbiote est faible.

En Espagne, une augmentation notable de la résistance a été récemment observée [27].

En France, l'analyse d'études anciennes et récentes révèle une stabilité de la résistance à la fosfomycine-trométamol, aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Actuellement plus de 97% des souches de *E. coli* restent sensibles à la fosfomycine-trométamol [3,7].

Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec une utilisation de la fosfomycine-trométamol en traitement probabilistes des cystites.

### **3.8. Nitrofurantoïne**

Malgré plus de 30 années d'utilisation, la fréquence de la résistance à la nitrofurantoïne n'a pas augmenté. Ceci s'explique par le fait que la molécule a des indications limitées et des mécanismes de résistance particuliers, avec très peu d'effet collatéral sur le microbiote, et une grande diversité génétique des rares isolats résistants. Ainsi, en 2011, la sensibilité de *E. coli* à la nitrofurantoïne était de 98,15 % et de 98,7% dans les réseaux AFORCOPI-BIO et MEDQUAL respectivement [3].

Il faut noter que les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne.

Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec une utilisation de la nitrofurantoïne en traitement probabilistes des cystites.

### **3.9. Aminosides**

Les résistances acquises aux aminosides sont actuellement rares, évaluées à 3 % pour l'ensemble des souches de *E. coli* d'infection urinaire.

### **3.10. Récapitulatif des données de résistance de *E. coli* aux antibiotiques**

**Tableau 1** : Résistance de *E. coli* aux antibiotiques dans les IU communautaires

	<b>Antibiotique</b>	<b>Population spécifique</b>	<b>Souches non sensibles</b>
<b>&lt; 5%</b>	Fosfomycine-trométamol		3%
	Nitrofurantoïne		2%
<b>Proche de 5%</b>	CG3		4-5 %
	Aztréonam		±5 %
	Fluoroquinolones	cystite simple et âge <65 ans	3-5 %
<b>10 à 20 %</b>	Fluoroquinolones	IU à risque de complication	10-25 %
	Pivmécillinam	tous types d'IU confondus*	12-15%
<b>&gt; 20 %</b>	Amoxicilline		45 %
	Amoxicilline-acide clavulanique**		25-35 %
	TMP et TMP-SMX		23 %

\* 3% pour les cystites aiguës simples dans une étude, ARESC 2003-2006

\*\* En appliquant les concentrations critiques du CA-SFM recommandées jusqu'en 2013 inclus.

#### **4. RESISTANCE DE E. COLI AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT**

Il existe peu de données sur la résistance de *E.coli* dans les IU communautaires de l'enfant à partir de réseaux de surveillance de ville. Les taux de résistance sont principalement évalués à partir de données des services d'urgences pédiatriques de centres hospitaliers.

L'évolution des pourcentages de résistance de souches de *E.coli* isolées d'ECBU dans un service d'urgences pédiatriques parisien entre 2008 et 2012 est rapportée dans le tableau 2. Les taux de résistance (souches I et R) à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline - acide clavulanique et au TMP-SMX (respectivement 56%, 29% et 35% en moyenne) sont restés stables durant cette période. *A contrario* le taux de résistance aux C3G a été multiplié par trois, et 4,3 % des souches de *E. coli* produisaient une BLSE en 2012. Le taux de résistance aux fluoroquinolones a doublé durant cette même période pour atteindre près de 8%. Enfin parmi les aminosides, le taux de résistance à l'amikacine reste faible et stable à 0,5%. Parmi les 36 souches de *E.coli* producteur de BLSE isolées d'urines, 50% étaient résistantes au TMP-SMX, 42% à la ciprofloxacine, 44% à la gentamicine et 11% à l'amikacine. Aucune n'était résistante à la fosfomycine.

**Tableau 2** : Evolution des pourcentages de (résistant+intermédiaire) aux antibiotiques de *E. coli* isolés d'urines aux urgences pédiatriques de l'hôpital Robert Debré à Paris de 2008 à 2012.

	2012 (N=560)	2010 (N=530)	2008 (N=572)
Amoxicilline	58	58	58
Amoxicilline + acide clavulanique	28	28	30
Céfixime	5,1	3,4	1,9
Céfotaxime	4,3	2,5	1,4
TMP-SMX	34	34	37
Ciprofloxacine	7,9	4,7	3,1
Gentamicine	4,2	2,4	2,9
Amikacine	0,5	0,7	0,5
Fosfomycine	0,5	0,5	-

Dans une étude réalisée en 2012 dans un autre service d'urgence parisien, sur 401 souches de *E. coli* responsables de PNA, 16 (4%) étaient productrices de BLSE (données non publiées).

Une autre étude réalisée auprès d'enfants consultant ou hospitalisés dans deux centres hospitaliers de province retrouve des taux de résistance de *E. coli* élevés, et proches de ceux rapportés chez l'adulte : amoxicilline 60%, amoxicilline-acide clavulanique 35%, céfotaxime 5%, TMP-SMX 26%, acide nalidixique 9%, ciprofloxacine 7%, gentamicine 1%, nitrofurantoïne et fosfomycine 0% [28].

#### **5. E. COLI PRODUCTEURS DE BLSE IMPLIQUÉS DANS LES IU COMMUNAUTAIRES**

##### **5.1. Généralités sur les BLSE**

Les BLSE sont des enzymes capables d'hydrolyser l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des céphamycines (céfotixine, céfotétan), du moxalactam et des carbapénèmes. Elles sont inhibées partiellement par les inhibiteurs de bêta-lactamase (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam), et portées par des plasmides conjugatifs conférant le plus souvent de multiples résistances associées (aminosides, TMP-SMX, cyclines). Aussi les EBLSE sont des bactéries multirésistantes.

Les BLSE (en particulier de type CTX-M) ont eu un fort succès épidémiologique et ont diffusé dans le monde entier [29]. Alors que les premières BLSE étaient essentiellement retrouvées en milieu hospitalier, les nouvelles BLSE ont diffusé en milieu communautaire.

##### **5.2. Facteurs de risque de BLSE**

###### **5.2.1. Facteurs de risque de BLSE chez l'adulte**

Chez l'adulte, une étude menée en 2011 en Ile-de-France a retrouvé une prévalence de portage digestif de *E. coli* producteur de BLSE de 6%. Comparativement à une étude similaire menée en 2006, le taux de portage a été multiplié par 10 [30]. Dans cette étude, aucun facteur de risque, notamment la prise

d'antibiotique, n'a pu être associé au portage digestif des souches multi-résistantes.

Or, plus la prévalence du portage digestif de *E. coli* producteur de BLSE augmente dans la communauté, plus il sera difficile d'identifier des facteurs de risque indépendants prédictifs d'IU communautaire à *E. coli* BLSE. Déjà en 2012, de nombreux patients porteurs ou infectés par des *E. coli* producteurs de BLSE ne présentent aucun des facteurs de risque classiques.

A ce jour, de nombreuses études réalisées à l'étranger chez l'adulte permettent cependant d'individualiser quelques facteurs de risque d'IU à EBLSE (*tableau bibliographique*) :

- la prise d'antibiotiques : dans plusieurs études, la prise récente de pénicillines+inhibiteurs, céphalosporines de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, fluoroquinolones, sont des facteurs de risque avec des odd-ratio (OR) allant de 1,8 à 16. Le délai retenu s'étend de 2 mois à 1 an. Plus le délai retenu est court, plus les odd-ratio sont élevés.
- un voyage récent en zone d'endémie : ce critère est décrit comme étant un facteur de risque indépendant dans certaines études, avec des OR forts (10-20) en particulier en cas de voyage récent ( $\leq 6$  semaines) ou en Inde.
- l'hospitalisation dans les 3 mois : OR de 2,63 à 8,95.
- le fait d'être en structure de long séjour : OR de 2,4 à 15,5.
- la présence d'une sonde à demeure : OR de 3,1 à 5,92.
- d'autres facteurs de risques ont été plus rarement identifiés : sexe masculin (OR de 2,4 à 9,2), pathologie prostatique (OR 9,6), IU récidivantes (OR 3-4).

L'impact de ces facteurs de risque est évalué différemment d'une étude à l'autre, tandis que des patients sans aucun facteur de risque théorique peuvent être colonisés ou infectés par de telles souches, preuve de leur dissémination croissante dans la communauté. Certaines équipes étrangères ont proposé l'utilisation de scores prédictifs afin de déterminer le risque d'être infecté par une EBLSE et d'adapter l'antibiothérapie probabiliste [31]. Ce score n'a cependant pas prouvé sa fiabilité sur une population de patients pris en charge dans les établissements français [32].

#### Antécédent de colonisation digestive ou urinaire à EBLSE et risque d'IU à EBLSE :

-la durée d'une colonisation urinaire ou digestive à EBLSE est incertaine, variable selon le terrain et l'exposition aux antibiotiques.

- un antécédent de colonisation urinaire ou d'IU à EBLSE a été considéré par le groupe de travail comme un facteur de risque d'IU à EBLSE ; cependant, les données de la littérature ne permettent pas de quantifier ce risque dans le cadre des IU communautaires

- dans le contexte des IU communautaires, la connaissance d'un antécédent de colonisation digestive à EBLSE est une situation rare. Dans cette situation le risque que cette IU soit due à une EBLSE n'a pas été étudié. Ce risque est possiblement corrélé à la densité d'EBLSE dans les selles [33] et aux facteurs d'uropathogénicité de l'entérobactérie porteuse de BLSE.

### **5.2.2. Facteurs de risque de BLSE chez l'enfant**

L'étude pédiatrique française sur la prévalence du portage fécal en ville de *E. coli* producteur de BLSE, réalisée par des pédiatres du groupe ACTIV [34] entre octobre 2010 et mars 2011, retrouvait la présence d'une colonisation par *E. coli* producteur de BLSE chez 4,3% des nourrissons de 6 à 24 mois. L'analyse des facteurs de risque a montré que la prescription d'une C3G orale dans les 3 mois précédents augmentait le risque de portage d'un facteur 3,52 (IC 95% [1,06-11,66],  $p=0,04$ ) avec un taux de portage de 11% dans cette population à risque. Une autre étude réalisée chez des enfants consultant pour une diarrhée aux urgences des hôpitaux du Sud de la France retrouve un taux de portage fécal d'EBLSE de 5,2% [35].

En pédiatrie, les facteurs de risque d'IU communautaire à EBLSE sont : hospitalisation dans les 3 mois précédents (OR, 4,8 à 3,2), anomalies du tractus urinaire (OR, 4,8), IU récidivantes, et antibioprofylaxie urinaire par céphalosporine (OR, 12,5) [36-39].

### **5.2.3. Quand prendre en compte le risque d'EBLSE pour l'antibiothérapie probabiliste ?**

En l'absence de données permettant d'évaluer le risque individuel d'IU à EBLSE, il est recommandé, pour l'antibiothérapie probabiliste :

- des IU sans signe de gravité : de ne pas prendre en compte la possibilité d'une EBLSE [Accord professionnel].

- des IU graves (hors choc septique) : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE, uniquement chez les patients ayant présenté une colonisation urinaire ou une IU à EBLSE dans les 6 mois précédents [Accord professionnel].
- des IU avec choc septique : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE dans les cas suivants :
  - colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
  - antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
  - voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
  - hospitalisation dans les 3 mois précédents
  - vie en établissement de long-séjour

L'extrême gravité du choc septique justifie, contrairement aux autres situations, de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque d'IU à EBLSE décrits dans la littérature [Accord professionnel].

### **5.3. Résistance aux antibiotiques de *E.coli* producteur de BLSE**

L'augmentation de la prévalence de *E.coli* producteur de BLSE dans les IU communautaires expose au risque d'une augmentation des prescriptions de carbapénèmes. Cette classe d'antibiotiques devant être au maximum épargnée, il est important de connaître les alternatives.

#### **5.3.1 Bêta-lactamines**

##### **Céphalosporines de troisième génération**

Jusqu'en 2011, la lecture interprétative de l'antibiogramme conduisait lors de la détection d'une BLSE à rendre l'ensemble des céphalosporines (excepté les céphamycines) ainsi que l'aztréonam "résistants" quel que soit le profil d'hydrolyse observé. Depuis 2011, suite à la diminution des concentrations critiques des C3G, permettant d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD) pour des souches sensibles, et pour diminuer l'usage des carbapénèmes, le CA-SFM recommande de ne plus faire de lecture interprétative globale pour la catégorisation des souches d'EBLSE vis-à-vis des C3G et de l'aztréonam [40]. Cette attitude est également celle préconisée dans les recommandations européennes de l'EUCAST [5].

Ainsi une EBLSE pourra être considérée sensible à une des C3G parentérales en fonction de la lecture directe de la CMI (CMI  $\leq$  1 mg/l). En cas d'utilisation d'une C3G parentérale pour le traitement d'une infection à *E. coli* producteur de BLSE apparaissant "sensible" à l'antibiogramme, il est préconisé de déterminer la CMI de cette C3G par une méthode appropriée (gradient de diffusion en gélose, microdilution en milieu liquide, dilution en gélose). En appliquant cette règle, jusqu'à 31 % des souches de *E. coli* productrices de BLSE peuvent être rendues sensibles à au moins une C3G ou à l'aztréonam. Dans une étude française portant sur 215 *E. coli* non redondants producteurs de BLSE, et après confirmation de la sensibilité par détermination de la CMI par méthode de gradient de diffusion par bandelette, les taux de sensibilité suivants sont rapportés : 3 % pour le céfotaxime, 10% pour l'aztréonam, 17% pour le céfépime et 22% pour la ceftazidime [41]. Une autre étude française portant sur 100 *E. coli* producteurs de BLSE retrouvait après détermination de la CMI par dilution en gélose des taux de sensibilité de 23% pour le céfépime et 27% pour la ceftazidime [42].

##### **Bêta-lactamines associées à un inhibiteur de bêta-lactamase**

L'acide clavulanique ayant un rôle d'inhibiteur vis-à-vis des BLSE, l'amoxicilline-acide clavulanique est à considérer dans les IU à *E. coli* producteurs de BLSE sensibles à cet antibiotique. L'amoxicilline-acide clavulanique reste actif sur 40% des *E. coli* producteurs de BLSE [42]. L'adoption des nouvelles concentrations critiques va augmenter le nombre de *E. coli* producteurs de BLSE sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique.

Le tazobactam ayant un rôle d'inhibiteur vis-à-vis des BLSE, les *E. coli* producteurs de BLSE restent sensibles à la pipéracilline-tazobactam dans 80 à 87,8% des cas (données REUSSIR). Selon les recommandations 2014 de l'EUCAST, une souche est considérée comme sensible à la pipéracilline-tazobactam si la CMI est  $\leq$  8 mg/l, et résistante si elle est  $>$  16 mg/l [5].

Les recommandations CA-SFM/EUCAST 2014 recommandent une catégorisation sensible/intermédiaire/résistant des EBLSE aux associations pénicillines/inhibiteurs sur la base des méthodes standard d'antibiogramme (diffusion, automate). Néanmoins, au vu de la méta-analyse de Rodriguez-Bano *et al.*s'intéressant à des patients bactériémiques traités par pénicillines+inhibiteurs, et montrant un pronostic meilleur pour ceux infectés par des souches pour lesquelles la CMI de l'antibiotique était basse, le groupe de travail conseille de compléter la documentation microbiologique par une

détermination de la CMI (par gradient de diffusion en bandelette ou micro-dilution en milieu liquide) pour le traitement des PNA et IU masculines.

### **Pivmécillinam**

Le pivmécillinam est connu pour être une bêta-lactamine moins touchée par l'hydrolyse provoquée par les BLSE. Cependant, les données françaises montrent que le pivmécillinam n'est pas systématiquement épargné lors de la présence d'une BLSE. La sensibilité au pivmécillinam parmi les souches de *E. coli* productrices de BLSE en France a été évaluée à 71% [43], 78% [44] et 90% [42].

### **Céfoxitine**

Les céphamycines ne sont pas hydrolysées par les BLSE. En l'absence d'imperméabilité ou de production de céphalosporinase associées, un *E. coli* producteur de BLSE est donc sensible à la céfoxitine. L'apparition de souches devenant résistantes à la céfoxitine sous traitement par imperméabilité est possible, ce phénomène étant surtout observé chez *K. pneumoniae*.

Les recommandations CA-SFM/EUCAST 2014 ne précisent pas la concentration critique de la molécule («non applicable») Dans l'attente de nouvelles recommandations européennes, le groupe de travail recommande le recours à la concentration critique validée par le CA-SFM jusqu'en 2013 : souche sensible si CMI  $\leq$  8 mg/L [4].

### **Témocilline**

La témocilline est relativement stable vis à vis des BLSE [45]. Elle semble avoir un impact faible sur le microbiote intestinal d'après des données anciennes chez l'animal et le volontaire sain, tandis que l'incidence des infections à *Clostridium difficile* sous traitement est faible. Des études sont actuellement en cours pour vérifier ce point. Fin 2015, cet antibiotique est disponible en France exclusivement en procédure d'ATU (pour le traitement des infections à *Burkholderia cepacia* chez les sujets atteints de mucoviscidose) alors que le produit est plus largement disponible en Grande-Bretagne et en Belgique.

En 2010, sur 100 souches de *E. coli* productrices de BLSE et isolées d'urine, 61% étaient sensibles en prenant une concentration critique à 8 mg/L et 99% l'étaient en utilisant une concentration critique à 32 mg/L [41]. Le seuil de sensibilité défini par le CA-SFM est une CMI  $\leq$  8 mg/l. Cependant, il existe une incertitude sur des concentrations critiques avec actuellement trois propositions différentes au sein de l'Europe, dans l'attente d'un positionnement de l'EUCAST.

### **5.3.2. Autres familles d'antibiotiques**

Les souches de *E. coli* productrices de BLSE sont résistantes aux fluoroquinolones dans 60% des cas et au TMP-SMX dans 60-65% des cas. Parmi les aminosides, l'amikacine est l'antibiotique le moins affecté (sensibilité proche de 90% chez les souches de *E. coli* BLSE), alors que la sensibilité de ces souches à la gentamicine est évaluée à seulement 65-70%. Ces données constatées sur les souches de *E. coli* productrices de BLSE au sein du réseau REUSSIR, sont confirmées par 2 études françaises retrouvant une sensibilité à l'amikacine de 90% et 91% alors que la sensibilité à la gentamicine était seulement de 66% et 62% [41-42].

En revanche, ces souches présentent des taux de résistance faibles à la nitrofurantoïne (<10%) et très faibles à la fosfomycine-trométamol (<2%).

Dans une étude rétrospective espagnole, la prévalence des souches d'EBLSE résistantes à la fosfomycine a augmenté de 4,4% à 11,4% entre 2005 et 2009 correspondant à une augmentation de la prescription de la fosfomycine de 0,05 à 0,22 DDJ pour 1000 habitants entre 1997 et 2008 [27]. Des résultats comparables ont été récemment rapportés par une autre équipe espagnole [46].

Ceci souligne, dans un contexte d'augmentation générale de prescription de cet antibiotique, l'importance de la surveillance de la résistance bactérienne à la fosfomycine.

Parmi les molécules disponibles en France en 2014, les antibiotiques actuellement actifs sur les souches de <i>E. coli</i> productrices de BLSE sont : la fosfomycine-trométamol (>98%), la nitrofurantoïne (>90%), l'amikacine (90%), la céfoxitine (non hydrolysée par les BLSE) et à un moindre degré, la pipéracilline-tazobactam (>80%), la témocilline, le pivmécillinam (70-90%), et l'amoxicilline-acide clavulanique (40% de souches sensibles avec les concentrations critiques retenues jusqu'en 2013 ; taux de sensibilité plus important attendu avec l'adoption de nouvelles concentrations critiques).
---

#### **Ce qui est nouveau :**

- l'augmentation de la prévalence de *E. coli* producteur de BLSE dans les IU communautaires
- les données détaillées sur les taux de co-résistance des EBLSE, permettant de discuter les alternatives aux carbapénèmes
- l'importante variation du pourcentage de résistance aux fluoroquinolones, et du pourcentage d'infection par une EBLSE selon les tableaux cliniques et le terrain
- la réévaluation du taux de sensibilité de *E. coli* au pivmécillinam (<20%) permettant son utilisation pour le traitement des cystites aiguës simples
- la modification en 2014 des concentrations critiques de l'amoxicilline-acide clavulanique laissant espérer une augmentation des taux de sensibilité, particulièrement pour les souches isolées de cystite

#### **Ce qui est confirmé :**

- les taux de sensibilité stables de *E. coli* à la fosfomycine-trométamol, à la nitrofurantoïne et aux aminosides, même pour les souches productrices de BLSE

## **Chapitre II : Références**

1. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA): [www.onerba.org](http://www.onerba.org)
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 2;52(5):e103–20.
3. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N et al. Sensibilité d'*Escherichiacoli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires: étude AFORCOPI-BIO 2011. RICAI 2012, Poster 574.
4. Recommandations 2012 du comité de l'antibiogramme de la SFM (CA-SFM)<http://www.eucast.org/>
5. European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST): [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
6. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):137.
7. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. Résultats français de l'ARESC Study: aspects cliniques et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques dans la cystite de la femme. Conséquences pour le traitement probabiliste. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012 Feb;42(2):66–75.
8. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009 Nov;34(5):407–13.
9. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012 Jan 1;39(1):45–51.
10. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:73–8.
11. Etienne M, Lanne S, Frebourg N, Lefebvre E, Caron F, Pivmécillinam pour le traitement des cystites simples: à réhabiliter en France? Journées nationales d'infectiologie 2013, Poster G-06.
12. de Mouy D, Fabre R, Cavallo JD. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques de *E. coli* en fonction des antécédents: étude AFORCOPI-BIO 2003. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 Sep;37(9):594–8.
13. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the French community setting. *J Antimicrob Chemother*. 2009 May 11;63(6):1205–14.

14. Caillon J, Gueudet T, Mérens A, Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale, RICAI 2013.
15. Alós J-I, Serrano M-G, Gómez-Garcés J-L, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichiacoli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect. 2005 Mar;11(3):199–203.
16. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2005 Nov;56(5):914–8.
17. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular Trend and Risk Factors for Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates in Switzerland 1997–2007. Infection. 2009 Nov 24;37(6):534–9.
18. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial Resistance Among Uropathogens that Cause Community-Acquired Urinary Tract Infections in Women: A Nationwide Analysis. Clin Infect Dis. 2001 Jul;33(1):89–94.
19. Gobernado M, Valdes L, Alós J-I, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Garcia-de-Lomas J. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Age-related differences. Revista Espanola de Quimioterapia. 2007 Jul 20;20(2):206–10.
20. Dromigny JA, Nabeth P, Juergens-Behr A, Perrier-Gros-Claude J-D. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. J Antimicrob Chemother. 2005 Jun 7;56(1):236–9.
21. Boyd L, Atmar RL, Randall GL, Hamill RJ, Steffen D, Zechiedrich L. Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17,000 patients at a large county hospital as a function of culture site, age, sex, and location. BMC Infect Dis. 2008;8(1):4–7.
22. Kiffer CR, Mendes C, Oplustil CP, Sampaio JL. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. Int Braz J Urol. 2007 Jan;33(1):42–8.
23. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, Decorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). International Journal of Antimicrobial Agents. 2006 Jun;27(6):468–75.
24. Blake A, Rossignol L, Maugat S, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. DRUTI (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections): résistance aux antibiotiques des infections urinaires communautaires, France, 2012. Communication orale, RICAI 2013.
25. Saidani M, Couzigou C, Nguyen J-C, Héry-Arnaud G, Cattoir V, Fihman V et al. Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France: les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées? Communication orale, RICAI 2013.
26. Van Elslande H, Choplin J, Etienne M, Cormier Y, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës hospitalisées en infectiologie: état des résistances et facteurs prédictifs. Poster, Journées nationales d'infectiologie 2013.
27. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65(11):2459–63.
28. Garraffo A, Marguet C, Checoury A, Boyer S, Gardrat A, Houivet E, et al. Urinary tract infections in hospital pediatrics: Many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones. Médecine et Maladies Infectieuses. 2014 Feb;44(2):63–8.
29. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol. 2006;9(5):466-75
30. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3):562–8.
31. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011 Jul;55(7):3485–90.
32. Slekovec C, Bertrand X, Leroy J, Faller J-P, Talon D, Hocquet D. Identifying patients harboring

- extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission is not that simple. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012 Apr;56(4):2218–9.
33. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, Büke C, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative faecal abundance of Extended-Spectrum-beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* stains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Jul 8;57(9):4510–7.
34. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in French children. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):315.
35. Boutet-Dubois A, Pantel A, Prère M-F, Bellon O, Brieu-Roche N, Lecaillon E, et al. Faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* among paediatric units in different hospitals in the south of France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Aug;32(8):1063–8.
36. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012 Dec;54(6):858–62.
37. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010 May;25(5):919–25.
38. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Gilkman D. Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum beta-lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Aug 3;163(5):1417–21.
39. Fan N-C, Chen H-H, Chen C-L, Ou L-S, Lin T-Y, Tsai M-H, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013 Jul 5;1–7.
40. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), Recommandations 2011.
41. Bert F, Bialek-Davenet S, Leflon-Guibout V, Noussair L, Nicolas-Chanoine M-H. Frequency and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014 Feb;44(2):76–8.
42. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013 Feb 1;43(2):62–6.
43. Brieu N, Garnotel E, Jan D, Samson T, Vedy S, Galliu J et al. Sensibilité au mécillina (Sélexid) des souches d'*Escherichia coli* isolées dans le réseau REUSSIR en 2010. Poster RICAI 2013.
44. Mérens A, Coyne S, Janvier F, McGill P, Cavallo J-D. Place du mécillina dans le traitement des infections urinaires. RICAI 2008.
45. Rodríguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, de Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):771-4
46. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Esp Quimioter* 2013;26(1):43-6

# III. OUTILS DIAGNOSTIQUES DES INFECTIONS URINAIRES

## 1. GENERALITES

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception des derniers centimètres de l'urètre distal qui sont colonisés par une flore diverse d'origine digestive (entérobactéries, streptocoques, anaérobies), cutanée (staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries) et génitale (lactobacilles chez la femme).

Le diagnostic d'une colonisation urinaire repose sur l'absence de signe clinique, la présence d'une bactériurie considérée comme significative, sans exigence sur un seuil de leucocyturie.

Le diagnostic d'une infection urinaire repose sur des signes cliniques évocateurs (variables selon la localisation anatomique), l'existence d'une bactériurie et d'une leucocyturie considérées comme significatives.

En cas de discordance entre un tableau clinique évident d'IU et une bactériurie et/ou une leucocyturie inférieure au seuil, le tableau clinique prime.

## 2. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU)

### 2.1. Conditions de prélèvement

Le prélèvement doit être précédé d'une hygiène des mains (lavage à l'eau et au savon ou friction avec un produit hydro-alcoolique) et d'une toilette de la région urétrale ou vulvaire à l'aide de savon ou de lingettes, suivie d'un rinçage et de l'application d'un antiseptique (d'un seul geste d'avant vers l'arrière chez la femme). Le prélèvement doit être effectué si possible au moins 4 h après la miction précédente pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie.

La méthode de recueil la plus fréquemment utilisée est celle du «milieu de jet»: il s'agit d'éliminer le premier jet (20 ml d'urines) pour ne recueillir que les 20-30 ml suivants dans un flacon stérile sans en toucher le bord supérieur.

En ce qui concerne les patients sondés, le recueil se fait par ponction après désinfection sur le site spécifique du dispositif de sonde (et jamais à partir du sac collecteur).

Chez le patient incontinent, le recueil se fait par sondage «aller-retour» chez la femme et par collecteur pénien voire cathétérisme sus-pubien chez l'homme.

L'ECBU doit être effectué avant toute antibiothérapie.

### 2.2. Conditions de transport et de conservation

Dans l'idéal, les urines recueillies dans un récipient stérile doivent êtreensemencées dans les 20 minutes. Elles ne doivent jamais être conservées plus de 2 heures à température ambiante ou, à défaut, conservées à +4°C pour une durée maximale de 24 heures. Des milieux de transport contenant de l'acide borique permettent de conserver les urines à température ambiante pendant 48 heures.

### 2.3. Interprétation de l'ECBU

Il est indispensable que toute demande d'ECBU soit accompagnée des renseignements cliniques nécessaires à son interprétation : modalités de prélèvements (milieu de jet, ponction sus-pubienne, sondage), contexte de prescription (IU, bilan pré-interventionnel), terrain (antécédents, grossesse, immunodépression grave), antibiothérapie récente. Dans l'optique des « antibiogrammes restreints », ces renseignements cliniques seront également nécessaires pour adapter la liste des antibiotiques testés pertinents à rendre aux prescripteurs.

#### 2.3.1. Examen direct

Le dénombrement des éléments figurés peut se faire manuellement ou par des méthodes automatisées (cytométrie de flux). Cette technique permet d'objectiver et de quantifier une leucocyturie et de reconnaître une bactériurie.

#### **Leucocyturie**

A l'état physiologique, l'urine contient moins de 1000 leucocytes par mL. La leucocyturie traduit la réponse inflammatoire à la présence d'une infection du tractus urinaire. Elle est considérée comme significative si

$\geq 10^4$ /mL (soit  $\geq 10$ /mm<sup>3</sup>, cette unité ancienne, non reconnue internationalement, est encore utilisée par certains laboratoires). Ce seuil, validé depuis des années pour des déterminations de la leucocyturie par des techniques microscopiques peut actuellement varier légèrement en cas de lecture automatisée par cytométrie de flux. Il convient de prendre en compte le seuil de leucocyturie équivalent mentionné dans le compte-rendu. La leucocyturie peut cependant être absente au cours d'authentiques IU, quand l'ECBU est réalisé précocement (leucocyturie retardée de quelques heures), chez les patients neutropéniques, ou si les urines ne sont pas traitées rapidement (lyse possible des leucocytes).

Une leucocyturie même importante n'est pas spécifique d'IU. En effet, il existe de nombreuses autres causes pouvant être à l'origine d'une leucocyturie (vulvo-vaginite, maladie inflammatoire dont le syndrome de Kawasaki, urétrite, posthite [inflammation du prépuce], tuberculose...). Une leucocyturie isolée peut aussi traduire une IU ayant fait l'objet d'un ECBU après l'initiation d'une antibiothérapie (concept de l'infection «décapitée»).

Au total, l'absence de leucocyturie significative a une forte valeur prédictive négative (VPN) (97%). En revanche, la valeur prédictive positive (VPP) d'une leucocyturie significative seule est faible (< 50%).

### **Bactéries à l'examen direct**

La présence de bactéries à l'examen direct correspond le plus souvent à une bactériurie de l'ordre de  $10^5$  UFC/ml pour les urines non centrifugées. Un examen direct négatif n'exclut donc pas le diagnostic d'IU. La coloration de Gram peut aider à orienter le traitement antibiotique en décrivant les bactéries observées ou inciter à refaire le prélèvement selon le caractère mono- ou polymicrobien de la bactériurie. Elle permet de plus d'objectiver la présence de cellules épithéliales qui, lorsqu'elles sont présentes en grande quantité, signent un prélèvement de mauvaise qualité et s'accompagnent généralement d'une contamination par la flore péri-urétrale.

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer par ordre de fréquence une contamination (mauvaises conditions de prélèvements), une colonisation urinaire, une IU débutante, et plus rarement une IU chez le patient neutropénique.

La coloration de Gram n'est pas actuellement réalisée de façon systématique sur tous les ECBU. Elle doit être systématique en cas d'IU avec signe de gravité, et il est important qu'elle puisse être effectuée sur demande du clinicien (tableau clinique atypique, bandelette urinaire douteuse...).

### **2.3.2. Culture**

La culture a valeur de confirmation. Elle est toujours nécessaire pour préciser l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et effectuer un antibiogramme. Au-delà de deux types de colonies différentes, l'analyse n'est pas poursuivie (sauf situation très particulière, en concertation avec le clinicien). En effet, les infections polymicrobiennes d'origine communautaires sont rares.

Les critères d'une bactériurie significative ont évolué avec le temps. La limite de quantification des bactéries et des levures urinaires par la méthode de culture usuelle est égale à  $10^2$  UFC/ml. En l'absence d'antibiothérapie en cours, une bactériurie inférieure à  $10^3$  UFC/ml est en faveur d'une absence d'infection urinaire ou de colonisation.

Selon un groupe de microbiologistes européens [1], la dernière conférence de consensus [2], ainsi que le référentiel européen de microbiologie de la SFM et de l'ESCMID [3], le caractère pathogène d'un micro-organisme et le seuil de bactériurie significative dépend du type de micro-organismes et de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires. Quatre groupes ont été définis:

- **Groupe 1:** comprend des bactéries dotées de caractères particuliers de pathogénicité pour le tractus urinaire, et souvent isolées chez des patients ne présentant pas d'uropathie. Ces bactéries sont à considérer comme pathogènes lorsqu'elles sont isolées même en petite quantité, à partir de  $10^3$  UFC/mL: il s'agit de *Escherichia coli* et *Staphylococcus saprophyticus*. Ceci est valable quel que soit le tableau clinique d'IU (cystite, pyélonéphrite, IU masculine).
- **Groupe 2:** comprend l'essentiel des autres bactéries uropathogènes, qui peuvent être responsables d'IU communautaires (en particulier les entérobactéries), mais sont plus habituellement impliquées dans des IU nosocomiales ou lorsqu'il existe des facteurs anatomiques ou iatrogènes favorisants. Pour ces espèces bactériennes, le seuil de bactériurie considéré comme significatif en culture monomicrobienne est

10<sup>4</sup>UFC/mL chez la femme et est abaissé à 10<sup>3</sup> UFC/mL chez l'homme pour prendre en compte le cas d'IU masculine. Ce groupe comporte : *Proteae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Corynebacterium urealyticum*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. On notera, particulièrement pour *Enterococcus* spp, que ces seuils sont bien établis pour une culture monomicrobienne [1]. En revanche, quand ce genre est retrouvé en association avec *E. coli*, ce qui est fréquent en pratique clinique, le seuil est alors augmenté à 10<sup>5</sup> UFC/mL [1]. Dans les cystites de la femme non ménopausée, Hooton *et al* ont récemment clairement démontré pour *Enterococcus* spp qu'une bactériurie <10<sup>5</sup> UFC/mL dans l'urine de milieu de jet en association avec *E. coli* n'était pas corrélée à la concentration bactérienne réellement présente dans l'urine vésicale [4].

- **Groupe 3**, comprend les bactéries dont l'implication comme pathogène exige un niveau de bactériurie >10<sup>5</sup> UFC/mL. Ce groupe comprend des espèces à coloration de Gram positive (*Streptococcus agalactiae*, les staphylocoques à coagulase négative autre que *Staphylococcus saprophyticus*), à coloration de Gram négative (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, autres *Pseudomonaceae*) ou les *Candida* spp.
- **Groupe 4**: espèces considérées comme contaminantes qui appartiennent habituellement à la flore urétrale ou génitale de proximité : lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium* spp., bacilles diphtérimorphes (sauf *Corynebacterium urealyticum*). Théoriquement, seul leur isolement à partir d'une ponction sus-pubienne peut permettre de confirmer leur rôle pathogène. Leur isolement associé à la présence de cellules épithéliales urinaires à l'examen direct des urines signe de façon quasi-certaine une contamination au moment du prélèvement.

Par ailleurs, depuis le référentiel Afssaps 2008, différents travaux ont montré qu'il n'y avait plus lieu, à espèce microbienne identique, de retenir chez la femme un seuil de bactériurie différent selon qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une PNA.

En pratique, les seuils de bactériurie considérés comme significatifs pour les espèces bactériennes les plus courantes, chez un patient symptomatique avec leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml sont :

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

Interprétation de la bactériurie dans les cas particuliers :

- ECBU prélevé par ponction sus-pubienne, le seuil de significativité est  $\geq 10$ UFC/mL pour les bactéries des groupes 1 à 4.
- ECBU prélevé par sondage simple, le seuil de significativité est  $\geq 10^3$  UFC/ml, pour les bactéries des groupes 1 à 3.

Par ailleurs, le groupe ré-affirme que le tableau clinique prime en cas de discordance entre un tableau clinique évident d'IU et une bactériurie et/ou une leucocyturie inférieure au seuil.

### **3. BANDETTES REACTIVES CHIMIQUES**

#### **3.1. Conditions de prélèvement**

Ces bandelettes, communément appelées bandelettes urinaires (BU) permettent de détecter simultanément et rapidement une leucocyturie et une bactériurie.

Comme pour l'ECBU, le prélèvement d'urines doit être réalisé à partir du deuxième jet urinaire. En revanche, une toilette périnéale préalable n'est pas nécessaire. La bandelette doit être trempée dans des urines fraîchement émises, dans un récipient propre et sec mais non stérile. La lecture doit se faire à température ambiante, 1 ou 2 minutes (selon les tests) après le trempage. L'utilisation de la BU suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation.

La performance du test de la bandelette dépend du respect strict des temps de lecture. Dans le but de standardiser cette lecture, elle peut être réalisée par des automates. Ces derniers présentent l'avantage d'éditionner un résultat sur papier qui permet d'avoir une trace écrite du résultat dans le dossier du patient.

### **3.2. Interprétation**

#### **Leucocytes**

Les leucocytes sont mis en évidence grâce à la détection d'un leucocyte estérase provenant à la fois des leucocytes intacts et des leucocytes lysés, témoignant d'une inflammation. Le seuil de détection est d'environ  $10^4$  leucocytes par  $\text{mm}^3$ .

De faux-positifs sont possibles en cas de contamination par la flore vaginale ou de présence de *Trichomonas*.

De faux-négatifs sont possibles en cas de forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie ou en présence d'acide borique, d'acide ascorbique ou d'acide oxalique. Enfin les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, les tétracyclines, la nitrofurantoïne et la gentamycine peuvent également provoquer de faux-négatifs [5].

#### **Nitrites**

Les bactéries produisant une nitrate réductase sont détectées par la recherche de nitrites. La principale limite de ce test est qu'il ne peut détecter que les entérobactéries (toutes productrices de nitrate réductase) et non les bactéries à Gram positif telles que les entérocoques et les staphylocoques. Le seuil de détection est de  $10^5$  UFC/mL. Toutefois ce seuil n'est atteint que si les urines ont séjournées suffisamment longtemps dans la vessie (> 4 heures) pour permettre aux bactéries de convertir suffisamment de nitrates en nitrites pour être détectés. En pratique, il est recommandé de tester les urines du matin.

De faux-négatifs sont possibles en cas de bactériurie faible, de régime restreint en nitrates, pH urinaire acide, traitement diurétique, traitement par acide ascorbique [5].

### **3.3. Performances diagnostiques de la BU**

L'association des deux tests (leucocytes et nitrites) pour la détection des IU permet de pallier les défauts de sensibilité de chacun.

Cependant, les performances de la BU sont variables selon le terrain.

**Chez la femme symptomatique**, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites présente une très bonne valeur prédictive négative (>95%) en l'absence d'immunodépression grave [6]. Une « BU » négative permet d'éliminer le diagnostic d'IU et de ne pas réaliser d'ECBU. Il convient alors de rechercher un autre diagnostic.

**Chez l'homme symptomatique**, une BU positive pour les leucocytes ou les nitrites a une VPP de 90%. Si les leucocytes et nitrites sont positifs la VPP est alors supérieur à 90 %. A l'inverse, une IU est retrouvée chez 29% des hommes de moins de 60 ans présentant une BU négative [7-9]. Ainsi, chez l'homme, une BU positive pour les leucocytes et/ou les nitrites a une bonne VPP. En revanche, une BU négative ne permet pas d'éliminer une IU.

**Chez l'enfant de moins de 2 ans**, une étude [10] montre que lorsque le test est positif pour les nitrites, la leucocyte estérase et la présence de sang, sa spécificité est de 97 %. Un test négatif pour les 3 paramètres présente une sensibilité de 97 %.

### **3.4. Indications de la BU dans le diagnostic d'IU**

La BU est le seul examen recommandé dans la cystite aiguë simple.

Dans toutes les autres situations, elle ne sert que comme aide au diagnostic :

- chez la femme (en l'absence d'immunodépression grave), par sa bonne VPN, pour faire évoquer un autre diagnostic en cas de BU négative.
- chez l'homme pour conforter l'orientation diagnostique clinique.

Dans ces situations, en cas de BU positive, la réalisation d'un ECBU est systématique.

#### **Ce qui est nouveau :**

- simplification des seuils de bactériurie en fonction du sexe et des bactéries en cause
- suppression de la différence de seuil de bactériurie entre cystite et PNA chez la femme
- mise en exergue de la forte valeur prédictive positive de la BU chez l'homme

### Chapitre III: Références

1. Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis : a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:173-8.
2. Afssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2008 Nov 26;385:S203–52.
3. Société Française de Microbiologie et European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *European manuel of Clinical Microbiology*, 1st Edition. Epernay, France, mars 2012.
4. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1883-91.
5. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153-62.
6. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med*. 2013;20:631-45.
7. den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(604):e780-6.
8. Etienne M, Pestel-Caron M, Chavanet P, Caron F. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):951-3.
9. Koeijers JJ, Kessels AGH, Nys S, Bartelds A, Donker G, Stobberingh EE, et al. Evaluation of the Nitrite and Leukocyte Esterase Activity Tests for the Diagnosis of Acute Symptomatic Urinary Tract Infection in Men. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):894–6.
10. Ramlakhan SL, Burke DP, Goldman RS. Dipstick urinalysis for the emergency department evaluation of urinary tract infections in infants aged less than 2 years. *Eur J Emerg Med*. 2011;18:221-4.

## IV. INFECTIONS URINAIRES DU SUJET AGE

### 1. INTRODUCTION

L'infection urinaire (IU) est l'un des problèmes infectieux les plus fréquents en gériatrie, que ce soit en ville ou en institution [1-2].

Les IU des personnes âgées sont caractérisées par l'accumulation de facteurs favorisants, leur symptomatologie volontiers atypique et leurs particularités thérapeutiques.

#### 1.1. Définition du sujet âgé

La population âgée présente une très grande hétérogénéité. Ainsi, l'augmentation du risque infectieux associé au vieillissement n'apparaît qu'après 75 ans ou pour des populations particulières dites "fragiles" selon les critères de Fried [2].

Cinq critères sont évalués, permettant de calculer un score de fragilité:

Critères	
	Perte de poids involontaire au cours de la dernière année
	Vitesse de marche lente
	Faible endurance
	Faiblesse, fatigue
	Activité physique réduite
Nombre de critères	Etat de fragilité
0	Non fragile
1-2	Pré-fragile ou intermédiaire
≥ 3	Fragile

Ces populations ont un risque accru de dépendance pour les actes de la vie quotidienne et une plus grande fréquence des pathologies générales (diabète, néoplasies, etc...) et urinaires. Cela contribue à majorer le risque d'IU chez ces patients [3].

Enfin les résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) cumulent le risque infectieux individuel et un risque lié à la vie en collectivité. Ce dernier explique l'augmentation du taux de résistance de certains microorganismes (SARM, EBLSE, entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones) dans cette population, au sein des EHPAD comme lors de leur passage intra-hospitalier.

Ainsi, la limite de 75 ans peut actuellement être retenue car augmentant beaucoup la prévalence de patients de typologie fragile ou/et dépendante; il faut cependant garder à l'esprit que certains patients plus jeunes avec fragilités peuvent être dans un vieillissement prématuré qui les rend également à risque.

Sont considérés comme sujets âgés les patients :

- d'âge supérieur à 75 ans (au delà de cet âge très rares sont les sujets sans facteur de risque de complication)
- ou d'âge supérieur à 65 ans et fragiles (≥ 3 critères de Fried).

Ces patients nécessitent une démarche diagnostique et thérapeutique différente des sujets jeunes.

#### 1.2. Facteurs favorisants d'infections urinaires

La diminution de l'autonomie fonctionnelle est fortement associée à la survenue d'IU [4-8]

Les autres facteurs favorisants d'IU chez le sujet âgé sont :

- la stase urinaire du fait d'une vidange vésicale incomplète avec résidu vésical post mictionnel, notamment lié à un obstacle urétral, prostatique ou à un diverticule vésical
- le sondage urinaire à demeure
- la présence d'une vessie neurologique
- le diabète de type II, dont la prévalence augmente avec l'âge, est un facteur de risque d'IU, particulièrement s'il est associé à une vessie neuropathique
- des apports hydriques insuffisants
- la carence en oestrogènes
- les médicaments qui favorisent la stase urinaire : oxybutynine, hydroxyzine, chlorpromazine, disopyramide...

## **2. SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC**

### **2.1. Généralités**

Les brûlures mictionnelles sont le symptôme le plus souvent retrouvé [10-12]. Les autres signes cliniques observés avec une fréquence variable sont : fièvre, pollakiurie, impériosité mictionnelle, douleur du flanc, sensibilité sus-pubienne et incontinence urinaire. Cependant même des signes aussi typiques doivent être interprétés avec précaution car pouvant s'observer chez des patients âgés en dehors de toute infection [13]. Une fièvre avec ECBU positif ne serait réellement due à une infection urinaire que dans moins de 10 % des cas [14].

D'autre part, la symptomatologie d'IU est souvent fruste chez le patient âgé. Dans la PNA de la femme âgée par exemple, la fièvre est moins élevée que chez la femme jeune. Les signes vésicaux sont absents dans près de 80 % des cas, et les douleurs lombaires sont souvent remplacées par de vagues douleurs abdominales [15].

Dans l'IU de l'homme âgé, la fièvre est moins élevée que chez l'adulte jeune, voire absente, et la douleur prostatique très inconstante. D'autre part, les signes urinaires peuvent préexister en cas d'adénome non opéré et c'est la modification récente de la symptomatologie qui doit alerter : accentuation de la pollakiurie, rétention vésicale ou incontinence récente. Un syndrome confusionnel aigu peut être le mode d'expression principal d'une rétention vésicale sur prostatite [15].

Outre les signes urinaires peuvent s'observer des symptômes atypiques comme un état confusionnel, une anorexie, des nausées, des vomissements, des chutes à répétition, une baisse des capacités fonctionnelles, une hypotension orthostatique ou non [11-16].

Chez le sujet âgé :

- la colonisation urinaire est très fréquente, devant rendre prudente l'interprétation d'un ECBU positif
- l'IU est fréquemment paucisymptomatique ou atypique, associant confusion, dépendance fonctionnelle, chute...

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'IU chez le sujet de plus de 75 ans, fragile, dépendant ou poly-pathologique.

Différentes définitions ont été proposées, dont deux à visée épidémiologique (chez des patients institutionnalisés, avec majoritairement des infections liées aux soins) :

- **Critères de Loeb [17]**

- dysurie ou fièvre > 37,9°C ou augmentation de 1,5°C ET 1 signe parmi
  - urgence mictionnelle,
  - pollakiurie,
  - hématurie macroscopique,
  - douleur de la fosse lombaire ou douleur sus pubienne,
  - incontinence urinaire;
- et présence d'un ECBU positif.

Les performances de ces critères sont cependant médiocres (VPP 60%, VPN 52%) [18].

- **Définition américaine [19]**

La définition d'IU pour les patients de long séjour a été révisée aux Etats-Unis en 2012 [19]. Il s'agit d'une définition utilisée pour la surveillance épidémiologique, contrairement aux critères de Loeb qui sont une aide au diagnostic clinique.

Le diagnostic d'IU est retenu devant la présence d'au moins un critère clinique et un critère microbiologique.

## Critères cliniques

Dysurie aiguë, douleur aiguë ou œdème testiculaire, de l'épididyme ou de la prostate

---

Fièvre ou hyperleucocytose associée à au moins un symptôme parmi

Douleur lombaire

Douleur sus-pubienne

Hématurie macroscopique

Apparition ou aggravation d'une incontinence urinaire, d'impériosités ou de pollakiurie

En l'absence de fièvre et d'hyperleucocytose, présence d'au moins deux symptômes parmi

Douleur lombaire

Douleur sus-pubienne

Hématurie macroscopique

Apparition ou aggravation d'une incontinence urinaire, d'impériosités ou de pollakiurie

---

## Critères microbiologiques

ECBU sans sondage  $\geq 10^5$  UFC/ml de 1 ou 2 espèces bactériennes

---

ECBU sondage aller-retour  $\geq 10^2$  UFC/ml de 1 ou plusieurs espèces bactériennes

---

### • Définition française

En France, l'Inter-Clin gériatrique de l'AP-HP propose comme définition épidémiologique de l'IU un ECBU positif associé à au moins un des signes suivants:

- Température  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  ou hypothermie  $\leq 36,5^\circ\text{C}$
- Dysurie
- Pollakiurie
- Brûlures mictionnelles
- Tension sus-pubienne
- Incontinence urinaire récente
- Somnolence, apparition ou aggravation d'une anorexie, désorientation, dépendance.

## 2.2. Conduite à tenir diagnostique

En l'absence de données suffisantes dans la littérature, la démarche diagnostique et thérapeutique proposée résulte d'un accord professionnel.

- Sujet âgé < 75 ans, non fragile (< 3 critères de Fried): mêmes critères diagnostiques que le sujet jeune.
- Sujet âgé > 75 ans, ou > 65 ans et fragile (>3 critères de Fried): en présence d'une bactériurie, sans signe clinique d'infection urinaire mais avec symptômes aspécifiques (confusion, chutes...), une IU est possible mais il faut éliminer en premier lieu les autres étiologies potentiellement en cause.

Pour le diagnostic d'IU chez le sujet âgé:

- la démarche diagnostique est la même que chez le sujet jeune pour les patients d'âge < 75 ans non fragiles (< 3 critères de Fried)
- dans les autres situations, les formes atypiques sont fréquentes.
- Il faut à la fois savoir évoquer une IU devant des symptômes atypiques, et ne pas traiter abusivement les patients pour un ECBU positif qui peut correspondre à une situation de colonisation. Les définitions d'IU proposées par les sociétés savantes de gériatrie sont une aide au diagnostic dans les situations de diagnostic difficile.

### **2. 3. Colonisation urinaire du sujet âgé**

La spécificité principale du sujet âgé est la très haute prévalence de la colonisation urinaire [20]. Le risque de colonisation augmente avec l'âge, le sexe féminin et la dépendance (résidence en institution). Chez les femmes autonomes vivant à domicile, cette prévalence est de 10 % entre 70 et 80 ans, alors que chez les sujets des deux sexes vivant en institution, elle varie de 20 à 50 % selon les études [21]. Au-delà de 80 ans, un tiers à la moitié des femmes présentent une colonisation urinaire, et un homme sur quatre. La dernière enquête française montrait que 28% des ECBU avec bactériurie significative chez les patients âgés hospitalisés étaient en fait des colonisations urinaires et non des IU [22].

Les colonisations ne doivent pas être traitées [9,20,23].

Le risque est de traiter à tort une colonisation urinaire ou une suspicion d'IU devant un sepsis d'étiologie indéterminée, alors que l'infection est d'une autre origine (par ordre de fréquence : pulmonaire, digestive, cutanée...).

### **3. SPECIFICITES DU TRAITEMENT**

- Sujet âgé < 75 ans, non fragile (< 3 critères de Fried) : même traitement que le sujet jeune.

- Sujet âgé > 75 ans, ou > 65 ans et fragile (> 3 critères de Fried) : l'IU est « à risque de complication » et traitée comme telle.

Parmi les situations à risque de complication, seules les particularités de la personne âgée sont développées ici.

#### **Cystites**

Une méta-analyse Cochrane de 2008 chez la femme âgée, concluait que la durée de traitement optimale était entre 3 et 6 jours [24]. Les études sont trop limitées chez la femme de plus de 75 ans pour autoriser un traitement monodose. Les durées de traitement recommandées sont les mêmes que pour les autres cystites à risque de complication (Accord professionnel).

#### **IU masculines et pyélonéphrites**

Les durées de traitement sont les mêmes que pour les IU masculines et PNA à risque de complication de l'adulte jeune

#### **Spécificités selon la classe d'antibiotique**

##### **Fluoroquinolones**

L'utilisation en probabiliste des fluoroquinolones chez les patients âgés fait l'objet de débats. En effet, dans la plupart des études, l'âge avancé et l'institutionnalisation sont des facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones.. Les données récentes françaises sont divergentes, avec une résistance dépassant ou non le seuil des 10 % selon les séries [25].

La place des fluoroquinolones en traitement probabiliste des PNA et IU masculines chez les patients âgés est identique à celle des autres situations à risque de complication.

La tolérance du traitement et la survenue d'effets indésirables doivent être surveillés (tendinopathies, troubles neuropsychiques plus fréquents chez les sujets âgés, allongement de l'espace QT).

## **Nitrofurantoïne**

Le nombre d'atteintes hépatiques ou pulmonaires, quelles que soient les modalités du traitement est deux fois plus élevé chez les sujets d'âge supérieur à 65 ans. Ce facteur âge est peut-être en lien avec l'insuffisance rénale plus fréquente dans cette population. Une clairance inférieure à 40 ml/min est le seuil au-dessous duquel la nitrofurantoïne est contre-indiquée sur la base d'une étude récente [26], de préférence au seuil de 60 ml/min retenu dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel

## **Aminosides**

Les traitements en dose unique doivent être privilégiés, selon les modalités recommandées par l'Afssaps. Dans les rares cas où un aminoside en monothérapie est indiqué, l'estimation de la clairance de la créatinine est indispensable pour calculer l'espacement des doses. La durée du traitement ne doit alors pas dépasser 3-5 jours.

## **Mesures associées**

### **Traitement de l'épisode**

Le traitement antibiotique doit être accompagné d'une prise en charge gériatrique visant à éviter la perte d'autonomie. La personne âgée doit être incitée au lever dès que possible. La prise alimentaire nécessite une surveillance simple. Si celle-ci est inférieure à la moitié de la quantité totale proposée (environ 1600 kcal/jour) des suppléments protido-énergétiques seront prescrits. De même, les apports hydriques doivent être surveillés et maintenus entre 1,5 et 2 litres par jour sauf en cas d'hyponatrémie.

### **Traitement préventif**

Outre l'hydratation fréquente, la prise en charge de la constipation et une activité physique régulière, le traitement préventif des cystites peut faire appel à une oestrogénothérapie soit orale (oestriol à faible dose), soit locale sous forme de crème vulvaire. Les études évaluant l'efficacité d'une prophylaxie spécifique chez la femme de plus de 65 ans manquent. En cas de cystites récidivantes malgré une bonne prévention, la recherche d'une uropathie doit être systématique.

## Chapitre IV: Références

1. Hervé J, Santin A, Hinglais E, Lejonc JL, Roupie E. Infections urinaires du sujet âgé. *Presse Med.* 2000 Dec 16;29(39):2137–41.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146–56.
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):752–62.
4. de Wazières B, Rainfray M. Infections urinaires du sujet âgé. In Belmin J et al. *Gériatrie pour le praticien.* 2<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, 2009: 367-369
5. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people: evidence and practice. *CMAJ.* 2000 Aug 8;163(3):285–6.
6. Nicolle LE. Urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33 Suppl A:99–109.
7. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol.* 2002 Jan;12(1):51–5.
8. Pressac M. La protéine de Tamm-Horsfall. *Ann Biol Clin* 2000; 58: 167-176.
9. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993 Apr;14(4):220–5.
10. Lee YL, Thrupp LD, Friis RH, Fine M, Maleki P, Cesario TC. Nosocomial infection and antibiotic utilization in geriatric patients: a pilot prospective surveillance program in skilled nursing facilities. *Gerontology.* 1992;38(4):223–32.
11. Smith PW, Rusnak PG. Infection prevention and control in the long-term-care facility. SHEA Long-Term-Care Committee and APIC Guidelines Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997. pp. 831–49.
12. Mims AD, Norman DC, Yamamura RH, Yoshikawa TT. Clinically inapparent (asymptomatic) bacteriuria in ambulatory elderly men: epidemiological, clinical, and microbiological findings. *J Am Geriatr Soc.* 1990 Nov;38(11):1209–14.
13. McMurdo ME, Gillespie ND. Urinary tract infection in old age: over-diagnosed and over-treated. *Age Ageing.* 2000 Jul;29(4):297–8.
14. Orr PH, Nicolle LE, Duckworth H, Brunka J, Kennedy J, Murray D, et al. Febrile urinary infection in the institutionalized elderly. *Am J Med* 1996 Jan;100(1):71–7.
15. Pinganaud G, Rainfray M. Infections de l'appareil urinaire chez les personnes âgées. In: Veyssier P, Belmin J. Ed. *Conduite à tenir dans les infections urinaires.* Issy-les-Moulineaux: Masson, 2004. pp: 49-56.
16. Barkham TM, Martin FC, Eykyn SJ. Delay in the diagnosis of bacteraemic urinary tract infection in elderly patients. *Age Ageing.* 1996 Mar;25(2):130–2.
17. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005 Sep 24;331(7518):669–0.
18. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Quagliarello V. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2007 Jul;55(7):1072–7.
19. Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ, et al. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Oct;33(10):965–77.
20. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases.* 2005. pp. 643–54.
21. Haber N, Paute J, Gouot A, Sevali Garcia J, Rouquet M-L, Sahraoui L, et al. Incidence et caractéristiques cliniques des infections urinaires symptomatiques dans un hôpital gériatrique. *Med Mal Infect* 2007 Oct;37(10):664–72.
22. Gavazzi G, Delerce E, Cambau E, François P, Corroyer B, de Wazières B, et al. Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age : a multicenter cross-sectional

study. *Med Mal Infect* 2013 May;43(5):189-94.

23. Walker S, McGeer A, Simor AE, Armstrong-Evans M, Loeb M. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people? A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *CMAJ*. 2000 Aug 8;163(3):273-7.

24. Lutters M V-FN. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 1;1-43.

25. M. Saidani, C. Couzigou, J.C. Nguyen, G. Héry-Arnaud, V. Cattoir, V. Fihman et al. Épidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France : les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées ? *RICAI* 2013

26. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother*. SAGE Publications; 2013 Jan;47(1):106-11.

## V. COLONISATION URINAIRE

### 1. DEFINITION ET PREVALENCE

La colonisation urinaire correspond à une situation de portage, c'est-à-dire à la mise en évidence d'un micro-organisme, lors d'un prélèvement urinaire correctement réalisé, sans que ce micro-organisme ne génère de manifestations cliniques [1-2].

La grossesse est la seule situation où il est retenu un seuil  $\geq 10^5$  UFC /ml pour définir une colonisation urinaire.

La leucocyturie n'intervient pas dans la définition [1].

La colonisation est due à des bactéries commensales des muqueuses [3], qui auraient un rôle protecteur vis-à-vis de souches invasives.

Une étude prospective randomisée a ainsi démontré chez 673 femmes présentant des IU récidivantes que le traitement des colonisations urinaires ne diminuait pas le nombre d'IU [4]. Le risque de récurrence était même plus élevé dans le groupe des patientes traitées (76% des patientes non traitées demeuraient asymptomatiques à un an contre seulement 17% dans le groupe traité).

La prévalence de la colonisation urinaire varie en fonction du sexe, de l'âge et de l'existence ou non d'une anomalie urologique sous-jacente.

Chez la femme, la prévalence augmente avec l'activité sexuelle et avec l'âge (1 à 5 % chez la femme jeune contre 20 à 50 % après 80 ans), et est plus élevée chez les patientes diabétiques (8 à 14 %). En revanche, la grossesse n'augmente pas la fréquence de la colonisation urinaire. Chez l'homme jeune, la colonisation urinaire est rare ; la prévalence augmente après 60 ans. Contrairement à la femme, la prévalence serait la même chez le patient diabétique et non diabétique. Dans les deux sexes, la prévalence est plus élevée chez les personnes âgées vivant en institution (15 à 50 % des personnes) [5,6].

La colonisation urinaire – (bactériurie asymptomatique) – est la présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées. **Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte, où un seuil de bactériurie à  $10^5$  UFC /ml est classiquement retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition.**

### 2. INDICATIONS DE DEPISTAGE ET DE TRAITEMENT

Les deux situations où un dépistage et un traitement sont indiqués sont :

- avant une procédure urologique invasive programmée
- grossesse à partir du 4<sup>ème</sup> mois (cf. recommandation chez la femme enceinte)

Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter les colonisations urinaires chez la femme en dehors de la grossesse et chez l'homme. En effet, les colonisations urinaires évoluent très rarement vers des IU, et n'y a pas de conséquences à long terme sur la fonction rénale [7].

#### **Patients diabétiques :**

Dans une étude randomisée, un traitement antibiotique de 14 jours des colonisations urinaires a été comparé au placebo chez 105 patientes diabétiques. Le traitement antibiotique ne permettait pas de diminuer le risque d'IU symptomatique (suivi moyen de 27 mois) [8]. Par ailleurs, il a été également démontré que la persistance d'une colonisation urinaire n'était pas associée à une détérioration de la fonction rénale [9].

#### **Patientes ayant des IU récidivantes :**

Le traitement des colonisations augmentait le risque de récurrence dans l'étude de Cai précédemment citée [4]. Il n'est donc pas recommandé de traiter les colonisations chez les patientes ayant des IU récidivantes.

#### **Chirurgie orthopédique**

Le dépistage systématique d'une colonisation urinaire avant une chirurgie orthopédique avec mise en place de matériel est source de controverse. Une seule étude randomisée a comparé un traitement antibiotique des colonisations urinaires avant chirurgie sur prothèse de hanche à l'absence de traitement. Il s'agit d'une étude réalisée en Espagne entre 2009 et 2010 avec un suivi moyen de 10 mois ; 471 patients ont été inclus (117 dans le bras traitement des colonisations, 126 dans le bras sans traitement), dont 46 avaient une

colonisation urinaire. Les patients ayant une IU ou un sondage lors de l'intervention ont été exclus. Douze patients (six dans chaque bras) ont présenté une infection sur matériel, due à une bactérie différente de celle isolée dans les urines. Une autre étude non randomisée sur 2497 patients conclut que le traitement des colonisations urinaires avant pose de matériel en chirurgie orthopédique ne diminue pas le risque d'infection sur matériel [10-11].

Il est donc recommandé de ne pas dépister les colonisations urinaires avant pose de matériel.

**Les colonisations urinaires ne sont à dépister et à traiter qu'avant une procédure urologique invasive programmée et chez les femmes enceintes**

## Chapitre V : Références

1. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005. pp. 643–54.
2. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 15;74(6):985–90.
3. Salvador E, Wagenlehner F, Köhler C-D, Mellmann A, Hacker J, Svanborg C, et al. Comparison of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. *Infect Immun*. 2012 Feb;80(2):668–78.
4. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 21;55(6):771–7.
5. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Jun;17(2):367–94.
6. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis*. 1991 Jan;13(1):150–4.
7. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):1028–37.
8. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1576–83.
9. R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AIM. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2222–7.
10. Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Dec;471(12):3822–9.
11. Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, da Costa LD, Casals C, Scott P, et al. Is Asymptomatic Bacteriuria a Risk Factor for Prosthetic Joint Infection? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr 9.

## VI. CYSTITES

### 1. CYSTITES AIGUES SIMPLES

#### 1.1. Diagnostic clinique

Les signes cliniques de cystite aiguë sont :

- brûlures et douleurs à la miction,
- pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions),
- mictions impérieuses.

Ces signes peuvent survenir de façon plus ou moins brutale. Ils peuvent être isolés ou associés entre eux. La présence d'une hématurie macroscopique est fréquente (environ 30 %) et ne constitue pas un signe de gravité de l'infection.

Dans une étude, la présence de brûlures et douleurs mictionnelles associées à une pollakiurie chez une femme adulte, en l'absence de prurit et de pertes vaginales, a une VPP > 90 % [1]. A contrario, une méta-analyse récente souligne que ces signes cliniques seraient peu discriminants [2]. Ces derniers résultats ne permettent toutefois pas de remettre en cause les éléments cliniques servant au diagnostic.

Le diagnostic clinique doit s'assurer qu'il n'existe aucun facteur de risque de complication et qu'il ne s'agit pas d'une pyélonéphrite aiguë (PNA) de présentation fruste (fébricule, lombalgie sourde).

**La présence de signes fonctionnels urinaires, en l'absence de vulvo-vaginite, est fortement évocatrice de cystite (II-B).**

#### 1.2. Examens complémentaires

Seule la BU est recommandée.

Il est recommandé de ne pas réaliser d'ECBU car l'épidémiologie microbienne des cystites simples est bien connue, permettant de guider l'antibiothérapie probabiliste, tandis que le risque de résistance dans cette population est faible.

#### 1.3. Traitement antibiotique

##### 1.3.1. Bénéfice du traitement antibiotique

En l'absence de traitement antibiotique, l'évolution clinique à court terme peut être spontanément favorable, dans 25-45 % des cas environ. Ce pourcentage varie en fonction du moment où ce critère est évalué (précocement après une semaine, ou tardivement après 5 semaines ou plus) [3-4]. Cependant, un traitement antibiotique est indiqué dans les cystites aiguës simples car il est supérieur au placebo pour obtenir la guérison clinique et raccourcir la durée des symptômes [5-6].

Quelques complications à type de PNA après une cystite aiguë non traitée ont été décrites, mais il s'agit d'un événement très rare, la physiopathologie des deux infections étant différente (les facteurs de virulence des souches responsables de cystites étant différents de ceux des souches responsables de PNA).

**L'objectif principal du traitement de la cystite aiguë simple est de soulager les symptômes (I-A).**

##### 1.3.2. Antibiotiques proposés dans le traitement de la cystite aiguë simple

Pour l'analyse des données de la littérature, le critère de jugement principal est le succès clinique. L'éradication microbiologique n'est qu'un critère secondaire.

L'absence de gravité des cystites permet de proposer en probabiliste des antibiotiques dont la prévalence de la résistance est inférieure à 20% (contre 10% pour les autres IU). Ce seuil, arbitraire mais consensuel, repose sur l'expérience clinique et sur des modèles mathématiques [7-8].

Par ordre alphabétique:

### **1.3.2.a. Bêta-lactamines et apparentés**

- **Amoxicilline**

L'utilisation de l'amoxicilline en traitement probabiliste n'est pas indiquée du fait de la fréquence des résistances acquises (environ 40 % des souches de *E. Coli*).

- **Amoxicilline + acide clavulanique**

L'association amoxicilline + acide clavulanique n'est pas indiquée en traitement probabiliste en raison d'un pourcentage élevé de souches résistantes (25 à 30 % des souches de *E. Coli*), avec les critères du CA-SFM 2013, et de son impact sur le microbiote vaginal et digestif.

Cependant, l'acide clavulanique contenu dans cette formulation pourrait être intéressant en association pour le traitement de souches productrices de BLSE, sur les données de l'antibiogramme [9], dans des cas particuliers où l'ECBU aurait été réalisé.

- **Céphalosporines**

Les céphalosporines par voie orale ou injectable (de 1ère, 2ème ou 3ème génération) n'ont pas d'indication dans la cystite, en raison de leur impact sur le microbiote.

**L'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique et les céphalosporines ne sont pas indiqués dans le traitement de la cystite aiguë simple.**

- **Pivmécillinam**

Cet antibiotique est largement prescrit dans la cystite aiguë simple dans les pays nordiques [10-11]. En France, il est utilisé de façon marginale (5000 prescriptions en 2012). Deux raisons majeures expliquent cette faible prescription. D'une part, la molécule était non remboursée jusqu'à l'avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et collectivités par la commission de transparence le 3 avril 2013. D'autre part, jusqu'à présent les données épidémiologiques de résistance des entérobactéries au pivmécillinam en France étaient peu nombreuses. Ce dernier point vient d'être précisé par deux études récentes [12-13] qui démontrent des taux de résistance <15 % dans la cystite simple.

### **Essais thérapeutiques**

Plusieurs essais cliniques (dont certains sont anciens) ont montré une efficacité clinique et bactériologique satisfaisante du pivmécillinam :

- Nicolle et coll.[14] ont comparé l'efficacité clinique et microbiologique du pivmécillinam, en traitement de 3 jours et à la dose de 400 mg 2 fois par jour à celle de la norfloxacine 400 mg 2 fois par jour. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, effectuée chez 955 patientes présentant des symptômes de cystite aiguë depuis moins de 7 jours. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité clinique entre les 2 traitements à la fin du traitement et dans les 11 jours. L'éradication bactérienne après arrêt du traitement était obtenue chez 75 % des patientes sous pivmécillinam contre 91 % des patientes sous norfloxacine ( $p < 0,001$ ).

- Dans une autre étude [10], Nicolle a comparé deux schémas d'administration du pivmécillinam: 400 mg, 2 fois par jour, pendant 3 jours, et 200 mg 2 fois par jour pendant 7 jours. L'efficacité clinique du traitement long était significativement supérieure à celle du traitement court. L'éradication bactérienne a été obtenue chez 79 % des patientes traitées 3 jours contre 90 % des patientes traitées 7 jours ( $p = 0,002$ ), l'étude incluant les bactéries résistantes aux traitements testés. Les auteurs recommandaient d'utiliser le pivmécillinam en traitement de 7 jours.

- Une autre étude suédoise, randomisée en double-aveugle, a comparé sur 1143 femmes deux schémas d'administration du pivmécillinam (400 mg X2/jour, pendant 3 jours, et 200 mg 2 ou 3 fois par jour pendant 7 jours) au placebo. Le traitement de 7 jours était supérieur à celui de 3 jours, tant sur l'efficacité clinique que sur l'éradication microbiologique [15].

- Plus récemment, 175 patientes, âgées de 18 à 65 ans sans épisode d'IU dans les 3 mois précédant l'inclusion, sans traitement antibactérien au cours des 2 semaines précédentes ont été randomisée dans une étude comparant le pivmécillinam (400 mg x3/j, pendant 3 jours) au sulfaméthizole – non commercialisé en France – (1g x2/j, pendant 3 jours) dans la cystite aiguë simple. Parmi les 175 patientes randomisées, 167 ont été évaluées pour la guérison clinique (86 dans le groupe pivmécillinam et 81 dans le groupe sulfaméthizole) et 123 pour l'éradication microbiologique. La disparition des symptômes entre J7 et J10 était obtenue pour 95,2% des patients traitées par pivmécillinam et 92,6% de celles traitées par sulfaméthizole (différence 2,8% [IC95%: -4,5;10,0]). L'éradication bactériologique était obtenue dans 68,8% des cas dans le groupe pivmécillinam, versus 77,9% dans le groupe sulfaméthizole [16]. Les effectifs étant faibles, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

### **Modalités d'administration**

Les traitements de 7 jours sont plus efficaces sur le critère clinique à court terme que les traitements de 3 jours. La contrepartie est un traitement long, susceptible d'entraîner des difficultés d'observance et une exposition aux antibiotiques plus importante. L'IDSA et l'ESCMID recommandent une durée de traitement de 5 jours sans que cela soit démontré par un essai clinique [17]. Le groupe de travail propose donc l'utilisation du pivmécillinam pendant 5 jours, à une posologie de 400mg 2 fois par jour [Accord professionnel].

### **Pivmécillinam et cystites à entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE)**

Le pivmécillinam connaît un regain d'intérêt dans le contexte actuel d'augmentation des résistances chez *E. coli* [18]. En effet, il constitue l'une des alternatives pour le traitement des cystites à EBLSE [19]. Cependant, une étude récente portant sur 343 patients présentant une IU communautaire traitée par pivmécillinam (sans distinction entre cystites simples, à risque de complication, et IU masculines) invite à mieux évaluer l'efficacité de la molécule dans cette indication. L'infection par une EBLSE était associée à un risque d'échec de traitement 3 fois plus élevé qu'en cas d'infection par une entérobactérie non productrice de BLSE. Les souches d'EBLSE avaient des CMI pour le pivmécillinam plus élevées (autre facteur de risque indépendant d'échec dans cette étude), mais, à CMI équivalente, le risque d'échec restait plus important dans le groupe EBLSE que dans le groupe non-EBLSE [20]. Un effet inoculum permet d'expliquer ces échecs [21].

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables sont peu fréquents dans les différentes études (<10%). Les principaux sont des troubles digestifs, essentiellement des nausées [10].

### **Avantages et inconvénients du pivmécillinam dans le traitement des cystites aiguës simples**

#### **Avantages**

- taux de résistance <15%
- peu d'effets indésirables
- alternative pour le traitement des EBLSE
- impact écologique faible

#### **Inconvénients**

- Non recommandé en traitement court de 3 jours, car moins efficace que le traitement de 7 jours.

**Le pivmécillinam est indiqué dans le traitement de la cystite aiguë simple (I-A) à la posologie de 400mg 2 fois par jour pendant 5 jours[Accord professionnel].**

**Il n'est pas indiqué en traitement de 3 jours en raison d'une efficacité insuffisante (I-A).**

**Il présente un intérêt dans le traitement des cystites simples à EBLSE (IV-C).**

### **1.3.2.b. Fosfomycine-trométamol**

La fosfomycine-trométamol a pour seule indication le traitement de la cystite. Il s'agit d'un traitement monodose permettant une meilleure observance avec peu d'effets secondaires ; après une dose de 3 grammes, le pic de concentration dans les urines est obtenu en 4 heures et persiste pendant 48 heures [22-23]. La fosfomycine-trométamol n'est pas efficace sur *S. saprophyticus*.

Elle est réputée avoir un impact écologique mineur, expliquant la stabilité des résistances alors qu'elle est largement utilisée en France et dans d'autres pays dans le traitement de la cystite simple depuis des années. Cependant, l'expérience de l'Espagne, où les résistances ont notablement augmenté parallèlement à un usage large, incite à surveiller l'épidémiologie française [24].

## **Essais thérapeutiques**

L'efficacité clinique est d'environ 85 %, tandis que l'éradication bactérienne varie entre 75 % et 80 % selon les études [25-26].

- Une méta-analyse récente a été effectuée sur 27 études randomisées. Dans 6 études, l'âge des patientes incluses était supérieur à 65 ans (75 à 80 ans). L'efficacité de la fosfomycine était équivalente à celle des comparateurs pour les critères cliniques et microbiologiques. Contrairement aux données antérieures, le traitement monodose par fosfomycine n'était pas inférieur aux traitements comparateurs de plus de 5 jours [27].

- Une étude randomisée comparant une dose unique de fosfomycine-trométamol à 5 jours de ciprofloxacine montrait une efficacité équivalente. Cependant dans cette étude, le pourcentage de souches résistantes aux fluoroquinolones était élevé rendant les conclusions discutables [28].

## **Cystite à EBLSE et fosfomycine-trométamol**

- Les données des différentes études cliniques et microbiologiques montrent une bonne efficacité sur les souches d'EBLSE [29]. Ces études mélangent pour certaines les populations ayant une cystite aiguë simple, à risque de complication, et les infections liées aux soins et ne sont pas randomisées. Dans cette indication, la fosfomycine-trométamol était donnée en multidoses. Ainsi, sur 52 patients ayant une cystite aiguë traitée par 3 g de fosfomycine-trométamol pendant 3 jours, le taux de succès clinique était de 94,3% et l'éradication bactérienne était de 78,5% [30].

- Une étude espagnole, prospective non randomisée, dans les cystites communautaires comparant la fosfomycine-trométamol en dose unique à l'amoxicilline-acide clavulanique confirme l'efficacité de la fosfomycine-trométamol avec 93% de guérison clinique [31].

Des essais thérapeutiques randomisés utilisant des schémas de fosfomycine-trométamol multi-doses sont en cours.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables sont peu fréquents (<10%), essentiellement des troubles digestifs. Des réactions d'allergie grave (oedème de Quincke) ont été exceptionnellement décrites, mais avec plusieurs cas d'imputabilité incertaine.

## **Avantages et inconvénients de la fosfomycine-trométamol dans le traitement des cystites aiguës simples**

### **Avantages :**

- Prévalence très faible des résistances acquises pour les entérobactéries
- Prise unique facilitant l'observance thérapeutique
- Absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques
- Bonne tolérance clinique et rareté des effets indésirables graves
- Efficacité prouvée dans la cystite simple à EBLSE
- Impact écologique faible

### **Inconvénients :**

- Inefficacité sur *S. saprophyticus*
- Epidémiologie de la résistance à surveiller en cas d'utilisation massive en France

**La fosfomycine-trométamol en dose unique de 3 grammes est indiquée dans le traitement de la cystite aiguë simple (I-A). Elle présente un intérêt dans le traitement des cystites aiguës simples à EBLSE (IV-C).**

### **1.3.2.c. Nitrofurantoïne**

La nitrofurantoïne est un dérivé semi-synthétique utilisé depuis plus de 50 ans. Chez l'adulte, cette molécule a pour seule indication le traitement curatif de la cystite documentée à germe sensible. La molécule existe sous forme de gélules (structure macrocristalline) ou de comprimés (structure microcristalline).

## Essais cliniques

Depuis les précédentes recommandations de 2008, il n'y a pas eu d'essai thérapeutique notable avec cette molécule. Il est établi que la nitrofurantoïne présente une efficacité équivalente aux différents comparateurs sur l'amélioration clinique en traitement de 7 jours, tandis qu'un traitement de 3 jours est insuffisant. Une étude a également confirmé son efficacité en traitement de 5 jours[32].

La posologie recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est de 50 mg 3 fois par jour à 100 mg 3 fois par jour. Le groupe d'experts préconise un schéma d'administration à 100 mg 3 fois par jour pendant 5 jours, dont l'efficacité et la tolérance sont confirmées par les données de la littérature.

**La nitrofurantoïne est indiquée dans la cystite aiguë simple, à 100 mg 3 fois par jour pendant 5 jours (I-A). Elle n'est pas indiquée en traitement de 3 jours.**

## Effets indésirables

Dans les études, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et vomissements (7 % à 12 %) [33].

Des effets indésirables graves mais rares sont rapportés (cf tableau 1).

**Tableau 1** : Effets indésirables de la nitrofurantoïne. Source : commission nationale de pharmacovigilance (24/05/2012).

Type d'atteinte	Taux de notification
Hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité	1 cas pour <b>20 551</b> prescriptions
Hépatiques	1 cas pour <b>68 684</b> prescriptions
Pulmonaires	1 cas pour <b>49 245</b> prescriptions
Hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité avec traitement < 1 mois	1 cas pour <b>24 800</b> prescriptions
Hépatiques ou pulmonaires avec traitement > 1 mois	1 cas pour <b>7 666</b> prescriptions
Chroniques pulmonaires ou hépatiques avec traitement > 4 mois	1 cas pour <b>862</b> prescriptions

L'analyse de la littérature et les données de pharmacovigilance révèlent que le principal facteur de risque de complication est une prise prolongée (> 1 mois) de cette molécule. De manière arbitraire, même si cela a été prouvé surtout pour des durées de traitement de plus d'un mois, les traitements prolongés au delà de 10 jours ne sont pas recommandés [Accord professionnel]. A notre connaissance, seul un cas clinique avec toxicité hépatique et pulmonaire a été publié après une prise unique [34]. Enfin, il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'évaluer le risque potentiel d'effets indésirables pour les traitements itératifs.

Outre la durée de prescription, le risque d'effets indésirables graves est lié à l'âge. En effet, le nombre d'atteintes hépatiques ou pulmonaires, quelles que soient les modalités du traitement est deux fois plus élevé chez les sujets d'âge supérieur à 65 ans. Ce facteur âge est peut-être en lien avec l'insuffisance rénale plus fréquente dans cette population. Selon une publication récente, une insuffisance rénale définie par une clairance inférieure à 40 ml/min est le seuil à utiliser pour contre-indiquer la molécule, de préférence au seuil de 60 ml/min retenu dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel [35].

La nitrofurantoïne a fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France dont les résultats ont conduit l'AFSSAPS (actuelle ANSM), en décembre 2006, puis en février 2008 à modifier le RCP pour mentionner les atteintes hépatiques et pulmonaires potentielles et limiter les durées de traitement à 5 à 8 jours. L'enquête officielle a été ré-ouverte en juillet 2010 à la suite de la notification de nouveaux cas d'atteintes hépatiques ou pulmonaires graves, ayant conduit en 2012 à une restriction d'indication, appuyée par plusieurs lettres aux prescripteurs : " *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). - En revanche, ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).- Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immuno-allergique, les traitements répétés doivent être évités.* »

**La nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale connue (clairance de la créatinine < 40 ml/min) (IV-C).**

**Les traitements prolongés par nitrofurantoïne (> 10 jours) et l'antibioprophylaxie au long cours sont contre-indiqués en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment hépatiques et pulmonaires (IV-C).**

En dehors de la France, les recommandations internationales et les publications récentes de bon usage de prise en charge des IU continuent à recommander la nitrofurantoïne en première intention sans message d'alerte de toxicité pour les traitements brefs [5,16]. En revanche, les experts des différents pays s'accordent pour proscrire la nitrofurantoïne en traitement prolongé, en particulier les schémas d'antibioprophylaxie au long cours, qu'ils soient continus ou séquentiels. Un nouveau point de pharmacovigilance est nécessaire pour mieux préciser la toxicité de la nitrofurantoïne en traitement bref et éventuellement itératif.

### **Nitrofurantoïne et EBLSE**

Il est indéniable que la nitrofurantoïne demeure indispensable compte tenu de l'évolution des résistances bactériennes, et l'augmentation des infections urinaires à EBLSE, sur lesquelles la nitrofurantoïne reste le plus souvent efficace.

**La nitrofurantoïne présente un intérêt dans le traitement des cystites simples à EBLSE (IV-C).**

### **Avantages et inconvénients de la nitrofurantoïne dans le traitement des cystites aiguës simples**

#### **Avantages**

- Prévalence très faible des résistances acquises
- Absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques
- Efficacité sur *S. saprophyticus*
- Alternative pour le traitement des EBLSE

#### **Inconvénients**

- Traitement long, avec un nombre élevé de comprimés et de prises quotidiennes
- Absence d'efficacité sur certaines entérobactéries (*Proteus, Morganella et Providencia*)
- Effets indésirables graves décrits (rares, essentiellement en cas de traitement prolongé)

### **1.3.2. d. Quinolones**

#### **Quinolones de première génération**

Il n'y a plus de place pour les quinolones de première génération (acide pipémidique, fluméquine) dans le traitement des cystites aiguës simples :

- elles ne peuvent être prescrites en traitement court.
- elles favorisent l'émergence de mutants de premier niveau capables de faire le lit de résistances aux fluoroquinolones par mutations supplémentaires [36-37].

#### **Fluoroquinolones**

#### **Essais thérapeutiques**

Depuis 2008, une seule étude notable a été publiée. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle comparant un traitement de 3 jours par cefpodoxime (100 mg deux fois par jour) à 3 jours de ciprofloxacine (250 mg deux fois par jour) chez 300 femmes. Dans cet essai, le bras cefpodoxime montrait une efficacité moindre par rapport à la ciprofloxacine (taux de guérison respectivement 82% versus 93% [différence de 11% IC95%: 3%-18%]). L'un des mécanismes évoqué serait la moindre efficacité des bêta-lactamines pour l'éradication des *E. coli* dans la flore vaginale [38].

#### **Inconvénients des fluoroquinolones**

Si les fluoroquinolones ont une excellente activité sur les souches sensibles, il existe une augmentation de la résistance acquise et du risque de sélection de souches EBLSE. Il est donc important d'avoir une stratégie d'épargne de cette classe dans cette indication.

D'autre part les fluoroquinolones en prise unique ne sont pas suffisamment actives sur les infections à *S. saprophyticus* [39].

## **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables des fluoroquinolones sont des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, une photosensibilisation, des tendinites (parfois rupture tendineuse), des cas ayant été observés même avec des traitements courts.

## **Avantages et inconvénients des fluoroquinolones dans le traitement des cystites aiguës simples**

### **Avantages :**

- Très bonne efficacité clinique et bactériologique sur souche sensible
- Traitement court possible, en prise unique ou en traitement de 3 jours
- Peu d'effets indésirables

### **Inconvénients :**

- Evolution de la résistance justifiant une épargne de cette classe thérapeutique
- Rôle favorisant dans l'émergence des EBLSE
- Faible efficacité des traitements en prise unique sur *S. saprophyticus* par rapport aux traitements de 3 jours

## **Modalités de prescription des fluoroquinolones dans la cystite aiguë simple**

Dans cette indication, le groupe de travail préconise d'utiliser uniquement les traitements en monodose [Accord professionnel]. En effet, ils associent l'avantage d'une administration moins contraignante, et d'une moindre exposition aux antibiotiques

De plus, utiliser préférentiellement les quinolones pour lesquelles les CMI sont les plus basses (ciprofloxacine et ofloxacine versus norfloxacine et loméfloxacine) présente l'avantage théorique de limiter le risque de sélection de résistances. Parmi l'ofloxacine et la ciprofloxacine, il n'existe pas de données permettant de privilégier l'une de ces molécules par rapport à l'autre.

Enfin, la lévofloxacine n'a pas l'AMM dans le traitement de la cystite.

**Les fluoroquinolones en monodose (ciprofloxacine ou ofloxacine) peuvent rester indiquées dans un nombre limité de cystites aiguës simples (I-A).**

### **1.3.2.e. Triméthoprim (TMP) et triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Pendant de nombreuses années, le TMP-SMX a été l'une des molécules de première intention dans le traitement probabiliste des IU. Son efficacité en traitement de 3 jours est excellente sur les souches sensibles (taux d'éradication compris entre 90 et 95 %) [40]. Le TMP est efficace en traitement de 5 jours, mais dans la cystite simple, un traitement de 3 jours est considéré comme suffisant. En effet, l'équivalence entre TMP et TMP-SMX est démontrée uniquement pour un traitement long (7 jours), mais attendue aussi en traitement court. Cependant la fréquence actuelle des résistances en France ne permet plus pour le moment d'utiliser le TMP et le TMP-SMX en traitement probabiliste. Quelques séries françaises non publiées indiquent que, dans la cystite simple, les taux de résistance au TMP et TPM-SMX seraient redevenus inférieurs à 20%, mes ces données demandent à être confirmées.

## **Avantages et inconvénients du TMP et du TMP-SMX dans le traitement des cystites aiguës simples**

### **Avantages**

- Très bonne efficacité clinique et bactériologique sur les souches sensibles
- Traitement court possible (3 jours)

### **Inconvénients**

- Effets indésirables parfois sévères (syndrome de Lyell, hématotoxicité)
- Fréquence des résistances acquises élevée ne permettant plus de l'utiliser en traitement probabiliste
- Spectre large et pression de sélection importante

**Le TMP et le TMP-SMX ne sont pas indiqués dans le traitement de la cystite aiguë simple, en raison d'un taux de résistance trop élevé et de l'effet sur le microbiote digestif.**

### **1.3.3. Quel choix pour le traitement antibiotique probabiliste des cystites aiguës simples ?**

Les principaux changements par rapport aux recommandations de 2008 concernent la place des fluoroquinolones, de la nitrofurantoïne et du pivmécillinam.

#### **1.3.3.a. Rationnel du positionnement des différents antibiotiques**

Outre l'efficacité clinique et le profil de tolérance, il convient de tenir compte de l'évolution des résistances pour positionner chaque molécule.

##### **Fluoroquinolones**

Ces dernières années, les préoccupations en matière d'écologie bactérienne et de réduction de la pression de sélection, à l'échelon individuel comme à l'échelon collectif, sont devenues plus fortes. A cet égard, l'utilisation large des fluoroquinolones - antibiotiques précieux pour traiter de nombreuses infections sévères suscite une attention particulière. Cette classe d'antibiotiques doit être préservée. La place des fluoroquinolones dans le traitement des cystites aiguës simples doit donc être modifiée malgré leur efficacité. Les traitements en monodose, permettant de limiter l'exposition aux antibiotiques, sont privilégiés.

##### **Fosfomycine-trométamol**

En 2008, une mention de prudence sur l'usage de la fosfomycine avait été introduite pour les jeunes femmes dont la bandelette urinaire était négative pour les nitrites, dans l'hypothèse d'une infection à *S. saprophyticus*, germe naturellement résistant à la fosfomycine-trométamol. Depuis, une étude de pratiques en médecine générale [41] a montré que ces situations correspondaient en fait massivement à des infections à entérobactérie à faible densité, tandis que les infections à *S. saprophyticus* ne sont pas l'apanage de la jeune femme et qu'elles sont parfois associées à des bandelettes positives pour les nitrites (faux positif vraisemblablement d'origine alimentaire). Aussi, il n'apparaît plus pertinent de conditionner l'usage de la fosfomycine à une réaction positive pour les nitrites.

##### **Nitrofurantoïne**

Compte tenu de son efficacité, du faible niveau de résistance, de son spectre étroit, de son faible impact sur le microbiote et des recommandations internationales récentes la plaçant en première intention, il semble difficile de l'éliminer des traitements probabilistes. En revanche il faut renforcer l'information des prescripteurs sur les possibles effets secondaires.

##### **Pivmécillinam**

La place du pivmécillinam en traitement probabiliste doit être révisée en raison des dernières données françaises sur le niveau relativement faible de résistance, de son efficacité démontrée, de son faible impact sur le microbiote et de son récent remboursement.

##### **Traitements non recommandés**

Les molécules suivantes demeurent non recommandées en traitement probabiliste:

- amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique,
- TMP et TMP-SMX.
- céphalosporines

Enfin, les antibiotiques par voie parentérale ne sont pas indiqués dans le traitement de la cystite aiguë simple.

#### **1.3.3.b. Traitement probabiliste de la cystite aiguë simple**

Algorithme 1

##### **- 1ère intention**

Fosfomycine-trométamol en dose unique

- très peu de résistance acquise

- bons coefficients d'éradication clinique et microbiologique
- bonne tolérance
- monoprise favorisant l'observance
- effet négligeable sur le microbiote

#### **- 2eme intention**

Pivmécillinam pendant 5 jours

- taux de résistance faible dans cette population (<15%)
- très bonne tolérance
- effet négligeable sur le microbiote

#### **- 3ème intention (en dernier recours)**

Fluoroquinolone en prise unique: ciprofloxacin ou ofloxacin

- peu de résistance
- forte pression de sélection

Nitrofurantoïne pendant 5 jours

- peu de résistance
- risque très faible de toxicité grave
- effet négligeable sur le microbiote

### **1.3.3.c. Surveillance**

Il est recommandé de ne pas prévoir de consultation, de BU ou d'ECBU de contrôle.

La patiente doit être informée que les symptômes peuvent persister pendant 2 à 3 jours après le début du traitement.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines.

Si cet ECBU est positif à *E. coli* producteur de BLSE, il est possible d'utiliser en plus des antibiotiques cités ci-dessus et selon les données de l'antibiogramme :

- Amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 à 7 jours.
- Triméthoprime (TMP) pendant 3 jours.
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant 3 jours.

En cas d'échec et retraitement, ou en cas de cystite à EBLSE, la durée de traitement n'est pas modifiée.

**Ce qui est nouveau :**

**-la place du pivmécillinam (désormais remboursé)**

**-la position de la nitrofurantoïne en troisième intention pour des raisons de rare toxicité**

**-la position des fluoroquinolones en troisième intention pour des raisons écologiques**

**-les propositions thérapeutiques en cas de cystite simple documentée à EBLSE après échec d'un traitement probabiliste**

## **2. CYSTITES AIGUES A RISQUE DE COMPLICATION**

### **2.1. Diagnostic clinique**

En plus des signes de cystite, il peut également exister des signes cliniques témoignant d'une anomalie urologique sous-jacente (dysurie).

### **2.2. Examens complémentaires**

Une BU est recommandée. En cas de négativité (sauf immunodépression grave), un diagnostic différentiel doit être évoqué.

Un ECBU doit être systématiquement réalisé.

Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication.

En cas de suspicion de rétention aiguë d'urine, une mesure simplifiée du résidu vésical post-mictionnel par ultrason (exemple : *Bladder-scan<sup>TM</sup>*) doit être réalisée ou, à défaut, une échographie de l'appareil urinaire. [42-43]. Cette mesure est particulièrement utile chez les personnes âgées.

### **2.3. Traitement antibiotique** (Algorithme 2)

Les études dans la cystite à risque de complication sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve. Les populations étudiées sont très hétérogènes en raison des différentes définitions utilisées. Les propositions thérapeutiques résultent d'accord professionnel.

Le traitement de la cystite à risque de complication doit prendre en compte les résultats de l'ECBU et le(s) facteur(s) de complication.

**Le principe fondamental est de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme.** En effet, sur ce terrain, le risque d'antibiorésistance est beaucoup plus élevé que dans la cystite simple, du fait de la pathologie urinaire pouvant nécessiter des traitements antibiotiques répétés. Éviter la prescription d'un antibiotique à large spectre, même pendant une durée courte, permet de préserver l'écologie bactérienne de ces patientes, et de faciliter le traitement des épisodes ultérieurs en évitant la sélection de bactéries multi-résistantes.

Deux situations sont possibles:

- Dans une majorité de cas, le traitement peut être différé avec l'aide d'un traitement uniquement symptomatique (antalgiques, cure de diurèse) et l'antibiothérapie sera instaurée en fonction des résultats de l'antibiogramme. En effet, le risque d'évolution défavorable en cas de traitement différé n'est pas avéré.
- Dans une minorité de cas, le traitement ne peut être différé, notamment pour les patientes qui auraient déjà connu une cystite à risque de complication évoluant vers une PNA (en raison d'une uropathie sous-jacente), ou du fait de comorbidités (ex: immunodépression grave), ou encore pour des raisons logistiques (long délai prévisible de rendu de l'antibiogramme). Un traitement probabiliste doit alors être instauré. Ce traitement devra systématiquement être réévalué en fonction des résultats de l'antibiogramme.

#### **2.3.1. Traitement antibiotique différé, adapté à l'antibiogramme**

Il convient de choisir la molécule à la pression de sélection la plus faible possible. Le traitement recommandé, par ordre de préférence, selon l'antibiogramme, est :

##### **1ère intention**

- Amoxicilline, 7 jours (IV-C)
  - spectre étroit
  - bonne tolérance
  - faible impact sur le microbiote

##### **2ème intention**

- Pivmécillinam, 7 jours (IV-C)
  - spectre étroit
  - très bonne tolérance
  - très faible impact sur le microbiote
  - efficacité dans des séries récentes incluant des cystites à risque de complication, ayant permis de préciser le schéma posologique [20]

##### **3ème intention**

- Nitrofurantoïne, 7 jours (IV-C)
  - peu de résistances
  - spectre étroit
  - très faible impact sur le microbiote
  - effets indésirables graves, mais rares en traitement court

##### **4ème intention**

- Triméthoprim (TMP), 5 jours (IV-C)

## 5<sup>ème</sup> intention

Par ordre alphabétique (IV-C):

- Amoxicilline - acide clavulanique
- Céfixime
- Fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine)
- TMP-SMX

Pendant 7 jours, sauf fluoroquinolones et TMP-SMX (5 jours).

Pour toutes ces molécules:

- Inconvénient: impact sur le microbiote
- Choix de la molécule en fonction de la sensibilité et des contre-indications éventuelles

## 6<sup>ème</sup> intention

- Fosfomycine-trométamol (IV-C)

- En dernière intention, car cette molécule n'a pas l'AMM dans la cystite à risque de complication
- Intérêt dans la cystite à EBLSE, mais absence de schéma thérapeutique bien validé dans cette indication (quelques cas et séries publiés, avec des schémas monodose, ou à 3 doses à 48 heures d'intervalle)

### 2.3.2. Traitement antibiotique probabiliste

Lorsque le traitement antibiotique ne peut être différé, ce qui doit rester rare, le traitement probabiliste recommandé est:

#### 1<sup>ère</sup> intention

- Nitrofurantoïne (IV-C)

- Peu de résistance, en particulier sensibilité des EBLSE
- Réévaluation systématique après réception de l'antibiogramme, permettant un changement de molécule pour limiter les risques de toxicité
- Durée de traitement, si poursuite de la nitrofurantoïne: 7 jours

#### 2<sup>ème</sup> intention

En cas de contre-indication à la nitrofurantoïne

Par ordre alphabétique (IV-C):

- Céfixime
- Fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine)

Pour ces molécules:

- Impact important sur le microbiote
- Risque de résistance plus important que pour la nitrofurantoïne (en particulier pour les fluoroquinolones)
- Réévaluation systématique après résultat de l'antibiogramme
- Durée de traitement, si poursuite du céfixime : 7 jours, ou d'une fluoroquinolone: 5 jours

La fosfomycine-trométamol n'est pas recommandée en traitement probabiliste de la cystite à risque de complication :

- en termes de spectre, la molécule satisfait aux exigences, puisque le taux de résistance (toutes espèces confondues) est faible (< 5%).
- cependant les données d'activité sont insuffisantes dans la cystite à risque de complication, l'essentiel des séries portant sur des cystites simples.
- quelques données récentes de cystites à risque de complication traitées par fosfomycine-trométamol, en monodose ou en schéma de 3 doses pourraient, si elles sont confirmées, amener à modifier le positionnement de cette molécule.

Le pivmécillinam n'est pas recommandé en traitement probabiliste de la cystite à risque de complication, les données de la littérature étant insuffisantes dans cette indication.

### 2.4. Surveillance

Il est recommandé de ne pas prévoir de consultation, de BU ou d'ECBU de contrôle.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (définie par la persistance des signes cliniques après 72 heures) ou de récurrence précoce dans les deux semaines.

**Ce qui est confirmé:**

**-le message du traitement différé pour être d'emblé adapté aux résultats de l'antibiogramme est réitéré**

**-dans les rares situations où une antibiothérapie probabiliste est nécessaire, la nitrofurantoïne reste le traitement de 1<sup>ère</sup> intention devant l'évolution de la résistance**

### **3. CYSTITES AIGUES RECIDIVANTES**

Une cystite est considérée arbitrairement comme récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois [44]. Une récurrence survient chez 20% à 30% environ des patientes ayant présenté une cystite aiguë [45].

#### **3.1. Physiopathologie et facteurs de risque**

##### **3.1.1. Physiopathologie**

De nombreuses études récentes ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des récurrences des cystites. L'une des explications est la capacité des *E.coli* uropathogènes (UPEC) d'exprimer des pili de type 1 servant à adhérer à et envahir les cellules superficielles de l'épithélium vésical. Dans le compartiment intracellulaire, les bactéries se divisent rapidement et forment une volumineuse poche d'endocytose dans laquelle elles expriment des fonctions retrouvées au sein des biofilms, en particulier le Quorum Sensing. Ce mécanisme permet, outre la persistance d'un réservoir bactérien (à court terme), d'échapper aux défenses de l'hôte et à l'action de l'antibiothérapie [46-47].

##### **3.1.2. Facteurs génétiques**

Depuis les précédentes recommandations, les facteurs génétiques liés à l'hôte ont été mieux identifiés, sans implication thérapeutique pour le moment [48].

##### **3.1.3. Autres facteurs de risque**

Différents facteurs favorisants ont été identifiés chez la jeune femme et la femme ménopausée [49-50]. Chez la femme jeune, la fréquence des rapports sexuels est le facteur de risque prépondérant [51]. Sont aussi incriminés l'utilisation de spermicides, une première IU avant l'âge de 15 ans et des antécédents d'IU chez la mère. Ce facteur familial a été récemment confirmé dans une étude cas-témoin sur 1261 patientes âgées de 18 à 49 ans. Les patientes qui avaient dans la famille au premier degré (mère, fille, sœur) une ou deux personnes avec antécédents d'IU avaient un risque plus important de cystites récidivantes par rapport aux témoins (respectivement OR 3,1, IC 95% [2,1-4.7] et 5.0 [3,1-8,1]) [52]. Un tel constat suggère une composante génétique, sans permettre d'exclure des éléments comportementaux reproduits au sein d'une même famille.

Une étude réalisée chez des femmes ménopausées [50] a identifié des facteurs de risque supplémentaires dans cette population: prolapsus vésical, incontinence urinaire, résidu vésical post-mictionnel. Le déficit en oestrogènes entraînant des modifications de flore avec diminution des *Lactobacillus* et augmentation de la colonisation par *E.coli* semble jouer un rôle important [53].

Enfin, une étude récente a montré une augmentation significative du risque d'IU chez l'obèse (indice de masse corporelle supérieur à 30) [54].

**Facteurs favorisant les cystites récidivantes (II-B):**

- activité sexuelle
- utilisation de spermicides
- première IU avant l'âge de 15 ans
- antécédent d'IU dans la famille au premier degré (mère, sœur, fille)

**Facteurs supplémentaires chez les femmes ménopausées (II-B):**

- prolapsus vésical
- incontinence urinaire
- résidu vésical post-mictionnel
- déficit en oestrogènes

### **3.2. Diagnostic clinique**

L'interrogatoire doit rechercher :

- antécédents familiaux d'IU, antécédents personnels de PNA, lithiases, incontinence urinaire, toutes pathologies urologiques, chirurgie abdominale ou pelvienne, diabète...
- symptômes
- fréquence (nombre de cystites dans l'année)
- ménopause
- relations sexuelles et corrélation avec la survenue des cystites
- nombre de partenaires
- contraception dont utilisation de spermicides
- antibiothérapie antérieure [55-56]

L'examen clinique doit comporter un examen pelvien avec recherche de prolapsus et examen de l'urètre.

### **3.3. Examens complémentaires**

La réalisation d'une bandelette urinaire (BU) à la recherche de nitrites et de leucocytes est recommandée. Chez des patientes sélectionnées, les BU peuvent être utilisées dans le cadre d'un traitement géré par la patiente elle-même.

Lors des premières récurrences, le bilan complémentaire comportera systématiquement un ECBU, à la recherche de bactéries différentes d'un épisode à l'autre, en faveur de re-contaminations et donc d'authentiques cystites récurrentes [57]. Inversement, des rechutes à la même souche doivent faire rechercher une cystite à risque de complication méconnue sous-jacente : par exemple plusieurs épisodes successifs à *Proteus mirabilis* sont évocateurs d'une lithiase méconnue (bactérie « lithogène »).

Ensuite l'ECBU n'est plus nécessaire à chaque épisode, et être réservé aux situations où l'infection ne répond pas au traitement probabiliste [68].

Aucune investigation complémentaire n'est nécessaire chez la femme non ménopausée, sans antécédents et avec examen clinique normal [57]. En effet, dans cette population, les anomalies urologiques organiques ou fonctionnelles sont très rares [59-61].

Dans les autres situations, en particulier lorsque sont présents des facteurs de risque de complication (tableau 1), des investigations doivent être proposées au cas par cas. Parmi celles-ci, une mesure du résidu post-mictionnel et une débimétrie urinaire, un uroscanner (ou à défaut une échographie) et une cystoscopie sont les examens à discuter de façon multidisciplinaire, en association avec une évaluation gynécologique. Les principales indications pour la réalisation d'examens complémentaires sont résumées dans le tableau 2. Cette liste n'est pas exhaustive.

Au terme de ce bilan, il sera possible de classer les patientes en IU récurrentes sans risque de complication et en IU récurrentes à risque de complication. Ces dernières relèvent d'une prise en charge spécialisée. Une autre indication pour une consultation spécialisée est l'existence d'un doute diagnostique, notamment lorsque le diagnostic d'IU récurrente en tant que cause des symptômes ne semble pas clairement établi.

**Tableau 1.** Facteurs liés à l'hôte permettant de reconnaître une IU récurrente à risque de complication (d'après [62])

<b>Complication</b>	<b>Exemples</b>
Anomalie anatomique	Cystocèle, fistule
Iatrogène	Chirurgie, infection en relation avec les soins
Dysfonction mictionnelle	Reflux, vessie neurologique, dysfonction des muscles du plancher pelvien, volume résiduel post-mictionnel, incontinence
Obstruction des voies urinaires	Sténose urétérale, obstruction de la jonction pyélo-urétérale
Autres	Urolithiase, diabète, immunodépression

**Tableau 2.** Indications pour la réalisation d'examens complémentaires dans les IU récidivantes (d'après [62])

---

Chirurgie ou traumatismes des voies urinaires  
Hématurie macroscopique ou microscopique après résolution de l'infection  
Antécédents de calculs vésicaux ou rénaux  
Symptomatologie évocatrice d'un obstacle: miction forcée, retard à la miction  
Tumeur abdomino-pelvienne  
Diabète  
Immunodépression  
Pneumaturie, fécalurie, diverticulite  
Pyélonéphrite récidivante

---

**Toutes les cystites récidivantes nécessitent initialement la réalisation d'au moins un ECBU (IV-C). Il est recommandé de ne pas faire d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée avec examen clinique normal (en particulier pelvien et urétral) (II-B). Les indications de bilan (mesure du résidu post-mictionnel, débimétrie urinaire, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie, évaluation gynécologique) doivent être discutées au cas par cas après évaluation clinique dans les autres situations (IV-C).**

### **3.4. Prise en charge**

Seules les IU récidivantes sans facteur de risque de complication sont abordées ici. Les autres situations relèvent **d'une prise en charge multidisciplinaire**, associant infectiologue, urologue, gynécologue et radiologue.

#### **3.4.1. Traitement antibiotique curatif**

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple.

#### **Traitement sur prescription médicale géré par la patiente**

La prise d'un traitement, gérée par la patiente elle-même après réalisation d'une BU (une ordonnance est remise à l'avance à la patiente pour délivrance de BU et d'un traitement antibiotique), a été évaluée dans plusieurs études [63-64]. Les résultats ont montré la satisfaction des patientes et l'efficacité de la méthode qui présente plusieurs avantages:

- la patiente peut se traiter dès les premiers symptômes et réduire ainsi son temps d'inconfort, puisqu'elle économise les délais de consultation médicale et de délivrance pharmaceutique,
- les antibioprophylaxies au long cours et les risques d'une exposition prolongée aux antibiotiques sont limités.

L'inconvénient de la méthode est que certaines patientes pourraient être amenées à répéter les traitements antibiotiques au moindre symptôme, la réalisation de la BU pouvant être aléatoire.

**Un traitement prescrit et auto-administré peut être proposé au cas par cas, après sélection et éducation des patientes, sous réserve d'une réévaluation périodique de la procédure au moins 2 fois par an (II-B).**

#### **3.4.2. Traitement prophylactique**

##### **3.4.2.a. Traitement prophylactique non antibiotique**

#### **Mesures hygiéno-diététiques**

Les mesures hygiéno-diététiques classiquement recommandées sont des apports hydriques suffisants, des mictions non retenues, une régularisation du transit intestinal, et des mictions post-coïtales lorsque les cystites sont liées aux rapports sexuels. Ces mesures n'ont jamais été validées scientifiquement, mais peuvent néanmoins être proposées (IV-C).

## Canneberge

Depuis les précédentes recommandations, deux essais randomisés ont été publiés. Ces essais n'ont pas mis en évidence de réduction significative des récurrences sous canneberge [65-66]. De même, la dernière méta-analyse Cochrane de 2012 ne permet pas de conclure à l'efficacité de ce traitement [67]. L'absence de démonstration de son efficacité dans les essais pourrait être due à des biais méthodologiques, une observance faible et des dosages du composé actif insuffisant [68].

D'autres essais sont donc nécessaires. La canneberge peut toutefois être proposée conformément aux recommandations européennes d'urologie dans la prévention des cystites récurrentes à *E. coli* [57] à condition d'utiliser des formulations comportant 36 mg de proanthocyanidine.

**La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récurrentes à *E. coli*, à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine (IV-C).**

## Probiotiques

Une étude randomisée de phase II récente a comparé sur 100 femmes âgées de 18 à 40 ans ayant des cystites récurrentes, un traitement par *Lactobacillus crispatus* ( $10^8$  CFU/ml) en suppositoire par voie intra-vaginale (une dose par jour pendant 5 jours puis une fois par semaine pendant 10 semaines) à un placebo. A 10 semaines, il y avait une réduction non-significative des IU dans le groupe traité par *L. crispatus* par rapport au groupe placebo (RR 0,5. IC 95% (0,2-1,2). D'autres études sont en cours pour associer ce probiotique à un oestrogène par voie vaginale chez la femme ménopausée [69].

## Vaccins

Différentes approches vaccinales ont été élaborées par voie systémique, ou sous forme locale par suppositoire ou ovule vaginal. Récemment, l'OM-89 (Uro-Vaxom®), vaccination par voie orale, a été validée dans les dernières recommandations européennes d'urologie sur la base d'essais randomisés et d'une méta-analyse [70-71]. Les études démontraient une diminution significative du nombre d'IU dans le bras vaccin lors de son utilisation quotidienne par rapport au placebo avec 6 mois de recul. Il n'y a pas eu de comparaison avec un traitement antibiotique prophylactique.

Les vaccins par voie muqueuse ont été particulièrement développés. L'objectif de ces vaccins est d'augmenter localement les immunoglobulines A (IgA) et G (IgG) afin de diminuer une éventuelle colonisation vaginale et vésicale par les uropathogènes. Ils ne sont pas disponibles actuellement en France. Le développement du vaccin Urovac® est bien avancé. Il s'agit d'un vaccin par voie muqueuse sous forme de suppositoire vaginal comportant 10 souches différentes de bactéries uropathogènes inactivées par la chaleur. Soixante-quinze femmes ayant des cystites récurrentes sans facteur de risque de complication ont été incluses dans un essai randomisé en double aveugle et contre placebo de phase II. Il y avait trois bras de traitement: un bras placebo (6 suppositoires), un bras immunisation sans rappel (1 dose vaccinale hebdomadaire pendant 3 semaines puis 3 doses placebo) et un bras avec immunisation et rappel (1 dose vaccinale hebdomadaire pendant 3 semaines suivie de trois doses mensuelles). Les patientes étaient suivies cliniquement pendant 6 mois avec dosages des anticorps dans les urines et dans les sécrétions vaginales. Les résultats ont montré une diminution significative des IU récurrentes dans les deux bras vaccination comparés au bras placebo. Cette différence était significativement supérieure pour le bras vaccination avec rappel. En analyse de sous-groupes, le bénéfice de la vaccination était maximal dans le sous-groupe de femmes de 20 à 50 ans sexuellement actives, non hystérectomisées et qui avaient des IU fréquentes (>6 par an) par rapport aux femmes plus âgées. En revanche, il n'était pas montré de différence significative entre les trois bras sur le taux des anticorps [72]. Des études de phase III sont nécessaires.

D'autres cibles vaccinales sont en cours d'étude sur des modèles animaux [73-75].

En conclusion, l'approche vaccinale semble prometteuse. A ce jour, ces vaccins ne sont pas disponibles en France.

## Oestrogènes chez les femmes ménopausées

En 2008, une revue Cochrane a été publiée sur l'intérêt des oestrogènes en application locale ou par voie générale dans la prévention des IU récurrentes chez la femme ménopausée. Neuf études randomisées ont été analysées, incluant 3345 femmes. Deux petites études randomisées contre placebo ont montré une diminution significative des IU avec l'utilisation d'oestrogène par voie intra-vaginale en comparaison au

placebo [76-77]. La voie orale avait peu d'intérêt et était associée à un plus grand nombre d'effets secondaires.

L'hétérogénéité entre les études ne permettait pas de faire une comparaison entre l'utilisation des oestrogènes par voie vaginale et l'antibioprophylaxie.

**Les oestrogènes en application locale peuvent être proposés en prévention des cystites récidivantes chez les femmes ménopausées, après avis gynécologique (IV-C).**

### **Autres perspectives de traitement**

Des molécules bloquant les facteurs d'uropathogénicité liés à l'adhésion sont en développement sur des modèles murins [78].

### **Arrêt des spermicides**

Dans les cystites post-coïtales, l'arrêt des spermicides qui peuvent déséquilibrer la flore vaginale normale et favoriser une colonisation par *E. coli* a démontré son intérêt [79].

**L'arrêt des spermicides est recommandé en cas de cystites récidivantes (III-C).**

### **3.4.2.b. Traitement prophylactique antibiotique**

Si des IU récidivantes persistent malgré les différentes mesures évoquées ci-dessus, une antibioprophylaxie peut être proposée [45]. A ce jour, aucune molécule n'a d'AMM spécifique pour cette indication.

La mise en place d'une antibioprophylaxie doit être analysée au cas par cas. La décision doit tenir compte:

- de la fréquence des cystites
- de la sévérité des symptômes
- du rapport bénéfice /risque
- des facteurs de risque de récurrence
- des résistances bactériennes
- des effets indésirables potentiels

Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué [Accord professionnel]. Ce seuil arbitraire correspond à la fréquence pour laquelle le traitement de chaque épisode entraîne une exposition aux antibiotiques presque équivalente à la prise de l'antibioprophylaxie au long cours. La patiente doit être informée des effets indésirables potentiels de l'antibioprophylaxie.

Il est recommandé de ne pas réaliser d'ECBU en l'absence de symptômes sous antibioprophylaxie.

En cas de survenue de symptômes de cystite, un ECBU est en revanche recommandé pour guider le traitement antibiotique adapté. L'antibioprophylaxie doit être interrompue pour traiter la cystite, et reprise au décours de l'épisode.

**Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué (IV-C).**

### **Etudes cliniques**

Différentes molécules et divers schémas d'administration ont été évalués dans cette indication : traitement quotidien au long cours, traitement en prise séquentielle (par semaine, par mois, post-coïtale) ou traitement géré par la patiente elle-même. Ce dernier protocole n'est pas à proprement parler une antibioprophylaxie. Tous ces schémas ont fait l'objet d'études cliniques.

L'objectif du traitement prophylactique est de limiter la fréquence des épisodes de cystites, ce qui n'implique pas nécessairement de stériliser les urines. En effet, la prise épisodique d'antibiotiques peut être efficace en limitant l'adhésion bactérienne. Les IU survenant malgré l'antibioprophylaxie sont fréquemment dues à des souches résistantes, il faut donc éviter en prophylaxie les familles d'antibiotiques précieuses pour le traitement des IU symptomatiques (cystites mais aussi PNA).

Quelle que soit la population étudiée, l'antibioprophylaxie permet de diminuer significativement le nombre de récurrences d'IU au prix d'une fréquence élevée (parfois >20%) d'effets indésirables (nausées, allergie, candidose vaginale). Les durées de suivi sont variables, de 6 mois à plusieurs années [45].

Un essai randomisé en double aveugle a comparé la fosfomycine-trométamol à un placebo. Cette étude incluait 317 femmes non-enceintes, avec IU récurrentes. La fosfomycine-trométamol était administrée à la posologie de 3 grammes tous les 10 jours pendant 6 mois. Le nombre d'IU par patient-année était de 0,14 dans le bras antibiotique contre 2,97 dans le bras placebo ( $p < 0,001$ ). La tolérance était satisfaisante sur une durée de suivi de 6 mois [80].

Enfin il faut souligner que l'antibioprophylaxie n'est que suspensive : l'arrêt du traitement entraîne le plus souvent la reprise des IU récurrentes [45].

**- La prise d'une antibioprophylaxie continue ou discontinuée permet une diminution de la fréquence des cystites (I-A).**  
**- L'antibioprophylaxie post-coïtale est aussi efficace qu'un traitement quotidien lorsque les rapports sexuels sont en cause (I-A).**  
**- L'antibioprophylaxie n'est que suspensive (I-A).**

### **Antibiotiques recommandés**

En 2008, deux molécules avaient été retenues pour les schémas d'antibioprophylaxie des cystites récurrentes, la nitrofurantoïne et le TMP-SMX.

Compte tenu des données de pharmacovigilance, la nitrofurantoïne ne doit plus être prescrite en antibioprophylaxie. En effet, le risque d'événement indésirable parfois grave hépatique et pulmonaire est très nettement augmenté lors de prescription prolongée.

Le TMP a montré son efficacité dans cette indication(5), et est le traitement de première intention malgré le taux de résistance relativement élevé chez *E. coli*. En effet, dans cette stratégie de prophylaxie il ne s'agit pas d'obtenir des urines stériles mais de limiter l'adhésion bactérienne et les symptômes. Dans l'attente de la remise à disposition du TMP, le TMP-SMX peut être proposé. Il est responsable d'effets indésirables rares mais pouvant être graves (hématotoxicité, toxidermie, jusqu'au syndrome de Lyell), dont la patiente doit être informée.

La fosfomycine-trométamol, malgré le faible nombre d'études, présente un profil favorable en termes de tolérance et d'efficacité. Les patientes doivent être informées de l'existence d'exceptionnels phénomènes allergiques. L'épidémiologie de la résistance à la fosfomycine devra être surveillée dans les prochaines années, après cette extension d'usage de la molécule.

Malgré des études ayant montré leur efficacité, les fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas recommandées en antibioprophylaxie en raison du risque de sélection de résistances acquises.

**Les antibiotiques recommandés en prophylaxie des IU récurrentes sont le TMP et la fosfomycine-trométamol (I-A). En cas d'indisponibilité du TMP, le TMP-SMX est une alternative.**  
**L'utilisation de nitrofurantoïne dans cette indication est formellement contre-indiquée (IV-C).**

### **3.4.2.c. Stratégie de prise en charge des IU récurrentes** (Algorithme 3)

La recherche et la prise en charge des facteurs de risque d'infection sont un préalable à la mise en place d'une antibioprophylaxie.

#### **Infections urinaires survenant après des rapports sexuels**

Une prophylaxie antibiotique post-coïtale peut être proposée lorsqu'il y a un lien évident entre la survenue des cystites et les rapports sexuels, et que la miction post-coïtale systématique ne suffit pas à éviter les infections [45]. Une étude a montré qu'une prophylaxie post-coïtale était aussi efficace qu'une prophylaxie continue tout en permettant de réduire de 2/3 la consommation d'antibiotiques [81].

Deux schémas sont proposés, sans dépasser le rythme de la prophylaxie continue :

- 1<sup>ère</sup> intention : **TMP** 100 mg, un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel

- (administration une fois par jour au maximum).
- 2<sup>ème</sup> intention : **fosfomycine-trométamol**, 3 grammes en prise unique dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (tous les 7 jours au maximum, en raison de l'effet prolongé de la prise unique).

Alternative en cas d'indisponibilité du TMP :

- **TMP-SMX** (dosage «adulte», 400 mg de SMX + 80 mg de TMP), un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration une fois par jour au maximum).

### **Infections urinaires très fréquentes (au moins une par mois)**

Une antibioprophylaxie continue peut être proposée.

Les schémas recommandés en antibioprophylaxie sont :

- 1<sup>ère</sup> intention : **TMP** 100 mg, 1 comprimé par jour
- 2<sup>ème</sup> intention : **fosfomycine-trométamol** (3 g tous les 7 jours).

Alternative en cas d'indisponibilité du TMP :

- **TMP-SMX** (dosage «adulte», 400 mg de SMX + 80 mg de TMP) 1 comprimé par jour

La durée de traitement lors d'une antibioprophylaxie continue est controversée. En pratique, elle est d'au moins 6 mois. L'antibioprophylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois par an.

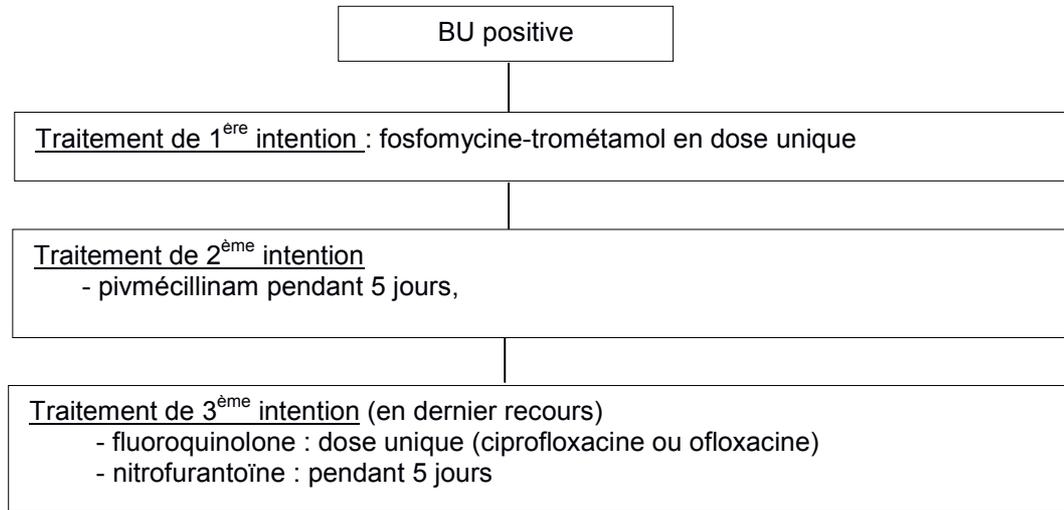
Les patientes doivent être informées des risques d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules et de la disparition de l'effet prophylactique à l'arrêt du traitement.

### **Infections urinaires moins fréquentes (moins d'une par mois)**

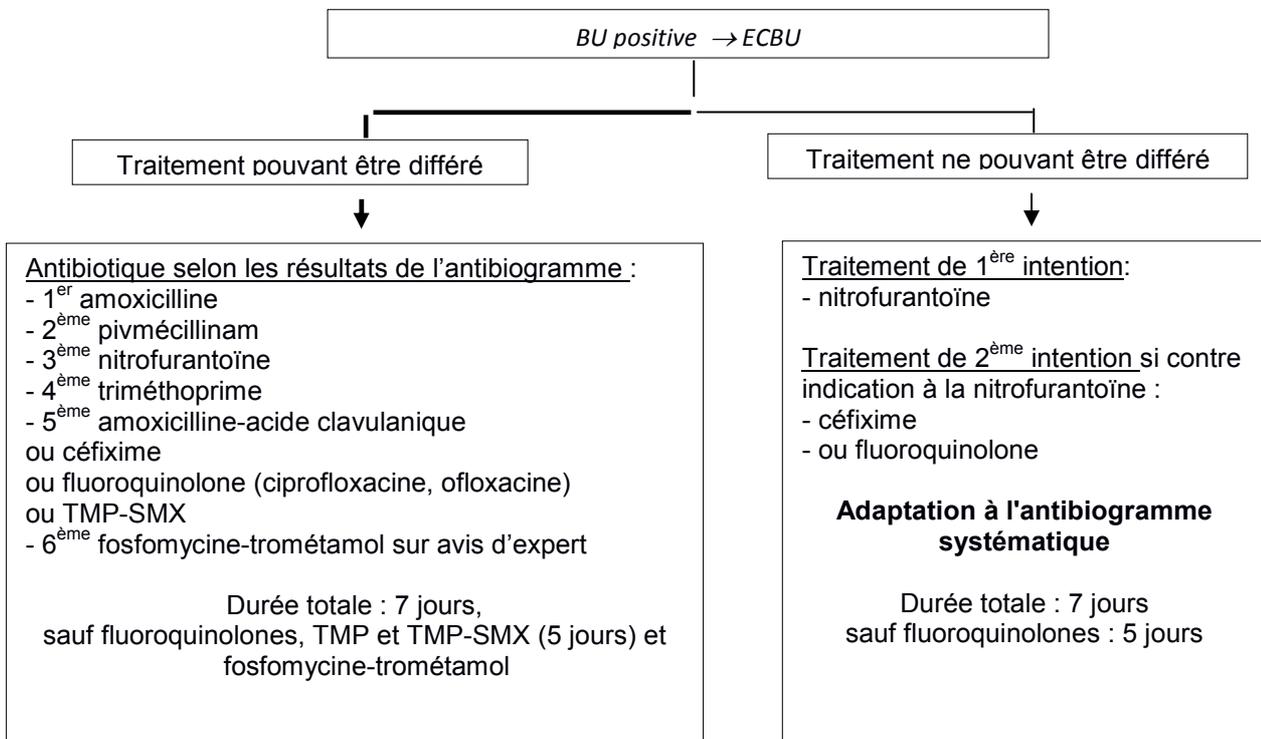
Il faut préférer à l'antibioprophylaxie au long cours le traitement de chaque épisode, certaines patientes gérant elles-mêmes ce traitement après réalisation d'une BU. Le traitement est similaire à la prise en charge des cystites aiguës simples sauf pour la nitrofurantoïne qui ne doit pas être prescrite dans cette indication.

## Chapitre VI : ALGORITHMES

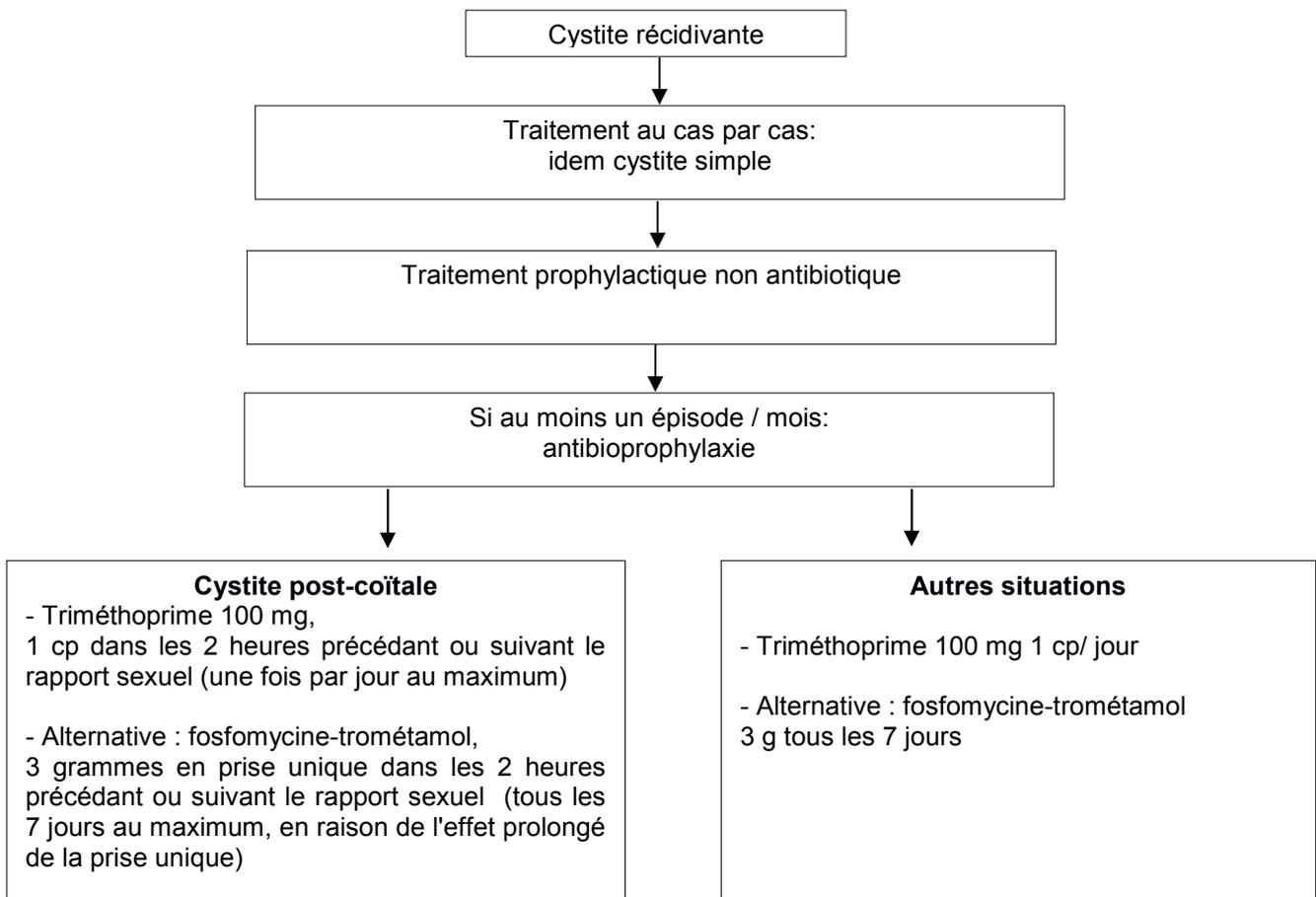
### Algorithme 1: antibiothérapie de la cystite simple



### Algorithme 2 :antibiothérapie de la cystite à risque de complications



### Algorithme 3: prise en charge des cystites récidivantes



\* En cas d'indisponibilité du triméthoprim, le triméthoprim-sulfaméthoxazole 80/400 mg est une alternative

## Chapitre VI: Références

1. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002 May;287(20):2701–10.
2. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic. *BMC Family Practice*. BioMed Central Ltd; 2011 Oct 10;12(1):111.
3. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. Elsevier; 2009 Feb;58(2):91–102.
4. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002 Sep;52(482):729–34.
5. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *European urology*. 2001. pp. 576–88.
6. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ* 2010 Feb 5;340:c199
7. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2003 Jun;17(2):243–59.
8. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2002 May 1;34(9):1165–9.
9. Bingen E, Bidet P, Birgy A, Sobral E, Mariani P, Cohen R. In Vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012 Jun 18;50(7):2540–1.
10. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Sep;46 Suppl 1:35–9–discussion 63–5.
11. Graninger W. Pivmecillinam—therapy of choice for lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:73–8.
12. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012 Feb;42(2):66–75.
13. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology : lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis* 2014 Mar 11;14:137
14. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):487–92.
15. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. *Scand J Prim Health Care*. 2007 Jan;25(1):49–57.
16. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2009 Jan;27(1):6–11.

17. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011 Feb 2;52(5):e103–20.
18. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Feb;69(2):303–8.
19. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2012 Apr;18(2):189–92.
20. Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jenum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *Plos One*. 2014 Jan 15;9(1):e85889.
21. Jansaker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Mar;69(3):769–72.
22. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 1997 Apr;53(4):637–56.
23. Reeves DS. Fosfomicin trometamol. *J Antimicrob Chemother*. 1994 Dec;34(6):853–8.
24. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter*. 2013 Mar;26(1):43–6.
25. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1998 Apr;10(1):39–47.
26. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clinical Therapeutics*. Elsevier; 1999 Nov;21(11):1864–72.
27. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug 11;65(9):1862–77.
28. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomicin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother*. 2010 Dec;16(6):424–30.
29. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomicin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother*. 2010 Oct;22(5):355–7.
30. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007 Jan;29(1):62–5.
31. Rodríguez Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22;168(17):1897–6.
32. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007; 167(20):2207–12
33. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*.

2001;61(3):353–64.

34. Sargin G, Elbek O, Balantekin C, Meteoglu I, Culhaci N. Acute respiratory distress syndrome and hepatotoxicity associated with single dose nitrofurantoin use. *Case Rep Pulmonol*. 2012;2012:465389.

35. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother*. 2013 Jan;47(1):106–11.

36. Ronald AR, Turck M, Petersdorf RG. A critical evaluation of nalidixic acid in urinary-tract infections. *N Engl J Med*. 1966 Nov 17;275(20):1081–9.

37. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 1989 Oct;2(4):378–424.

38. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):583–9.

39. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Mar;43 Suppl A:67–75.

40. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, et al. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *The American Journal of Medicine*. 1999 Mar;106(3):292–9.

41. M. Etienne, E. Lefebvre, N. Frebourg, H. Hamel, F. Caron. Cystite aiguë simple en médecine générale : la bandelette urinaire peut-elle guider le traitement ? 12èmes Journées Nationales d'Infectiologie, 8 au 10 Juin 2011, Toulouse

42. Topper AK, Holliday PJ, Fernie GR. Bladder volume estimation in the elderly using a portable ultrasound-based measurement device. *J Med Eng Technol*. 1993 May;17(3):99–103.

43. Revord JP, Opitz JL, Murtaugh P, Harrison J. Determining residual urine volumes using a portable ultrasonographic device. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993 May;74(5):457–62.

44. Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol*. 2005;7(1):11–7.

45. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.

46. Eto DS, Sundsbak JL, Mulvey MA. Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2006 Apr;8(4):704–17.

47. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 May;54(5):1855–63.

48. Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J, Köves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol*. 2011 Aug;8(8):449–68.

49. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996 Aug 15;335(7):468–74.

50. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):152–6.

51. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000 Oct;182(4):1177–82.

52. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao L-P, et al. Family History and Risk of Recurrent Cystitis and Pyelonephritis in Women. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):564–9.

53. Stamm WE. Estrogens and urinary-tract infection. *J Infect Dis.* 2007 Mar 1;195(5):623–4.
54. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology.* 2012 Feb;79(2):266–9.
55. Hickling DR, Nitti VW. Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. *Rev Urol.* 2013;15(2):41–8.
56. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011 Jan;95(1):27–41.
57. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013;:1–106.
58. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am.* 1998 Nov;25(4):685–701.
59. Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, Naidu KS, Bolton DM. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol.* 2006 Apr;13(4):350–3.
60. Fowler JE, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med.* 1981 Feb 19;304(8):462–5.
61. Van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology.* 2001 Jun;57(6):1068–72.
62. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011 Oct;5(5):316–22.
63. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1999 Jan;161(1):207–11.
64. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 3;135(1):9–16.
65. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 1;52(1):23–30.
66. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012 Feb;87(2):143–50.
67. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
68. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1395–6.
69. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Apr 19;52(10):1212–7.
70. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2002 Jun;19(6):451–6.
71. Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009 Feb;33(2):111–9.
72. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent

- urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1349–53.
73. Alteri CJ, Hagan EC, Sivick KE, Smith SN, Mobley HLT. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. *PLoS Pathog*. 2009 Sep;5(9):e1000586.
74. Sivick KE, Mobley HLT. An “omics” approach to uropathogenic *Escherichia coli* vaccinology. *Trends in Microbiology*. 2009 Oct;17(10):431–2.
75. Moriel DG, Bertoldi I, Spagnuolo A, Marchi S, Rosini R, Nesta B, et al. Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 May 18;107(20):9072–7.
76. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993 Sep 9;329(11):753–6.
77. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1072–9.
78. Totsika M, Kostakioti M, Hannan TJ, Upton M, Beatson SA, Janetka JW, et al. A FimH inhibitor prevents acute bladder infection and treats chronic cystitis caused by multidrug-resistant uropathogenic *Escherichia coli* ST131. *J Infect Dis*. 2013 Sep;208(6):921–8.
79. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):431–6.
80. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):420–7.
81. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):935–9.

## VII. PYELONEPHRITES AIGUES

La prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë (PNA) dépend de deux paramètres :

- le caractère simple ou à risque de complication, lui-même dépendant du terrain
- l'existence ou non de signes de gravité.

De surcroît, le risque d'infection à EBLSE doit être désormais pris en compte, mais de façon graduée selon le contexte et la sévérité clinique. La survenue d'une PNA chez l'homme renvoie au chapitre IU masculine.

### 1. PYÉLONÉPHRITE AIGUE SIMPLE, SANS SIGNE DE GRAVITÉ

(Algorithmes de prise en charge: 1 et 2)

- **simple** : de la femme non enceinte, sans anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, sans immunodépression grave et sans insuffisance rénale chronique sévère  
- **sans signe de gravité** : sans sepsis grave ni choc septique, ni indication de drainage chirurgical ou interventionnel des voies urinaires

#### 1.1. Clinique

La présentation clinique typique associe, de façon inconstante, des signes de cystite souvent discrets et des signes témoignant d'une atteinte parenchymateuse rénale :

- fièvre, frissons,
- douleurs de la fosse lombaire, typiquement unilatérales, à irradiation descendante vers les organes génitaux, spontanées ou provoquées par la palpation ou la percussion de la fosse lombaire, avec éventuellement un empâtement à la palpation.

Des signes digestifs (vomissements, diarrhée, météorisme abdominal) peuvent être présents, parfois au premier plan.

Il existe des formes frustes avec simple fébricule et lombalgie uniquement provoquée, d'où l'importance de systématiquement rechercher ces symptômes chez une patiente consultant pour un tableau évocateur de cystite.

Il faut souligner que les essais cliniques n'utilisent pas tous les mêmes critères pour le diagnostic clinique de PNA (notamment quant au critère de fièvre) [1].

#### 1.2. Examens complémentaires

##### 1.2.1. Examens biologiques

#### Bandelette urinaire et ECBU

Devant toute suspicion clinique de PNA :

- une BU est conseillée pour conforter l'orientation diagnostique devant un test positif (présence de leucocytes ou de nitrites), tandis qu'un test négatif (absence de leucocytes et de nitrites) doit faire évoquer un autre diagnostic.

- un ECBU (avec antibiogramme) doit être systématiquement réalisé avant tout traitement antibiotique. En effet les infections non documentées représentent une perte de chance, que leur évolution soit favorable (en l'absence d'un résultat d'antibiogramme, le schéma antibiotique ne pourra pas être simplifié à la 48-72<sup>ème</sup> heure) ou défavorable (difficultés à proposer une alternative en cas de mauvaise réponse au traitement de première ligne). Par ailleurs, compte-tenu de la concentration urinaire élevée des différentes molécules utilisées en traitement probabiliste, une seule dose d'antibiotique peut suffire à négativer l'uroculture, même en cas de souche intermédiaire ou résistante (les concentrations antibiotiques dans les urines dépassant les concentrations critiques retenues à visée sanguine et définissant la sensibilité).

Chez la femme, le diagnostic de PNA est retenu en cas de leucocyturie  $\geq 10^4$  /ml avec bactériurie  $\geq 10^3$  UFC /ml pour *E. coli*, et  $\geq 10^4$  UFC /ml pour les autres entérobactéries.

**Devant une suspicion clinique de PNA simple sans signe de gravité, la réalisation d'une BU, qui a une valeur d'orientation diagnostique, est conseillée (IV-C).**  
**Le diagnostic doit être confirmé par un ECBU avec antibiogramme (II-C).**  
**Le diagnostic de PNA est retenu en cas de leucocyturie  $\geq 10^4$  /ml avec bactériurie  $\geq 10^3$  UFC /ml pour *E. coli*, et  $\geq 10^4$  UFC /ml pour les autres entérobactéries (II-C).**

### **Hémocultures**

La présence d'une bactériémie à entérobactérie (retrouvée chez 10 à 20% des femmes hospitalisées pour PNA simple dans les études) ne modifie ni le pronostic, ni le choix et la durée du traitement antibiotique (IV-C).

Il n'est donc pas nécessaire de réaliser des hémocultures devant une PNA simple dont la présentation est typique, mais seulement en cas de doute diagnostique

### **Autres examens biologiques**

Ils n'ont pas de place dans le bilan initial d'une PNA simple sans signe de gravité.

**Le seul examen biologique recommandé devant une PNA simple sans signe de gravité est un ECBU avec antibiogramme, en veillant à faire le prélèvement avant tout traitement antibiotique.**  
**Une bandelette urinaire est conseillée pour orienter le diagnostic.**

## **1.2.2. Examens d'imagerie**

L'échographie rénale permet d'éliminer un obstacle ou une dilatation sur les voies urinaires qui imposerait un drainage chirurgical ou interventionnel en urgence. .

Elle n'est pas recommandée à titre systématique lors d'un 1<sup>er</sup> épisode de PNA simple sans signe de gravité, car dans cette population le risque d'anomalie échographique est très faible (IV-C)[Accord professionnel].

Elle reste indiquée dans les 24h en cas de PNA hyper-algique, ou en cas d'évolution défavorable à 72h (IV-C) [Accord professionnel]

L'uroscanner est l'examen de référence pour le diagnostic d'abcès ou de collection péri-néphrétique [2-4]. Il n'est pas recommandé en première intention. Il doit être envisagé en cas de doute diagnostique ou d'évolution défavorable (abcès par exemple), ou pour préciser une anomalie dépistée à l'échographie.

La mise en évidence d'un obstacle avec indication de drainage chirurgical ou interventionnel constitue un critère de gravité, en raison du risque d'évolution défavorable en l'absence de drainage, et du risque d'aggravation septique en péri-opératoire ; la prise en charge doit alors se référer au chapitre « PNA grave ».

En cas de PNA récidivantes, un uroscanner est indiqué à la recherche d'une uropathie. Une cystographie doit être discutée à la recherche d'un reflux après avis spécialisé (réalisée une fois les urines stérilisées)

**Aucun examen morphologique initial n'est recommandé lors d'un 1<sup>er</sup> épisode de PNA simple, sans signe de gravité, non hyper-algique (IV-C).**  
**Une échographie rénale précoce (< 24h) est indiquée en de PNA hyper-algique (IV-C).**  
**En cas d'évolution défavorable à 72h d'antibiothérapie, il est recommandé d'effectuer une échographie rénale (en cas de suspicion de lithiase) ou un uroscanner (en cas de suspicion d'abcès rénal) (IV-C).**

## **1.3. Traitement de la PNA simple, sans signe de gravité**

### **1.3.1. Traitement ambulatoire ou hospitalier?**

Dans la plupart des cas, le traitement est ambulatoire [5-8].

Certaines situations requièrent une hospitalisation :

- PNA hyperalgique,

- doute diagnostique,
- vomissements rendant impossible un traitement par voie orale,
- conditions socio-économiques défavorables,
- doutes concernant l'observance du traitement
- traitement par antibiotiques à prescription hospitalière (rares situations de polyallergie...).

**Le traitement d'une PNA simple sans signe de gravité est le plus souvent ambulatoire (II-B).**

### **1.3.2. Traitement médical**

Le but du traitement est de guérir l'infection en stérilisant le parenchyme rénal et d'éviter les complications aiguës, ainsi que les récurrences infectieuses et les lésions séquellaires (cicatrices corticales).

Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée dès l'ECBU réalisé. Elle sera adaptée secondairement, en choisissant une molécule à spectre le plus étroit possible, en fonction de l'antibiogramme.

Les données de la littérature sont en effet insuffisantes pour proposer un traitement différé dans les PNA, même simples. Les études sur le sujet sont essentiellement pédiatriques, et montrent des résultats discordants sur le risque de cicatrices rénales en cas de traitement différé [9-11].

Une seule étude chez l'adulte, rétrospective, portant sur 58 femmes, n'a pas montré de risque accru de cicatrices rénales en cas de traitement différé [12]. En revanche, il est bien démontré qu'une antibiothérapie initiale inadaptée entraîne un retard de réponse clinique initiale (dans les PNA avec bactériémie) [13].

Ces données incitent à conserver l'indication formelle de traitement antibiotique probabiliste.

Les antibiotiques recommandés dans les PNA doivent être bactéricides et efficaces sur les bactéries présumées responsables, en tenant compte de l'évolution des résistances acquises *in vitro* des bactéries le plus souvent en cause. Ils doivent avoir une concentration élevée dans le parenchyme rénal, avec un pic sérique précoce et suffisamment élevé lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

**Dans la PNA simple sans signe de gravité, un traitement antibiotique probabiliste doit être débuté immédiatement après la réalisation de l'ECBU (II-B).**

**Il doit être adapté dès que les données de l'antibiogramme sont disponibles (habituellement en 48 heures), en choisissant une molécule au spectre le plus étroit possible, à bonne diffusion rénale (IV-C).**

#### **1.3.2.a. Antibiothérapie probabiliste**

Pour l'antibiothérapie probabiliste des PNA, un taux de résistance > 10% n'est pas acceptable [Accord professionnel]. Les antibiotiques suivants ne sont donc pas recommandés en traitement probabiliste du fait de leur taux de résistance : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique et TMP-SMX.

Les faibles concentrations sériques de la nitrofurantoïne et la fosfomycine-trométamol ne permettent pas d'envisager leur utilisation dans les infections parenchymateuses.

**La fréquence des résistances de *E. coli* à l'amoxicilline, l'amoxicilline - acide clavulanique et au TMP-SMX ne permettent pas de recommander ces molécules en traitement probabiliste des PNA (II-B).**

Le traitement probabiliste des PNA simples sans signe de gravité repose essentiellement sur deux familles d'antibiotiques: les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération (C3G). Les aminosides en monothérapie et l'aztréonam peuvent être utilisés en traitement de deuxième intention dans des situations particulières.

En l'absence de signe de gravité, il est proposé de ne pas prendre en compte le risque individuel d'IU à EBLSE pour l'antibiothérapie probabiliste des PNA [Accord professionnel].

#### **Fluoroquinolones**

Leur efficacité dans la PNA simple à souche sensible est bien démontrée [14-16]. Elle résulte de leur spectre antibactérien et leurs caractéristiques pharmacologiques, entraînant des concentrations élevées dans le parenchyme rénal [17]. Cette classe dispose également d'une excellente biodisponibilité permettant un traitement par voie orale très précoce, d'emblée dans les formes non graves [5].

Différentes fluoroquinolones sont disponibles sur le marché français. La péfloxacinine a été écartée du fait

d'un sur-risque de toxicité tendineuse.

La loméfloxacin e et la norfloxacin e ne sont pas retenues malgré leur AMM du fait de caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques moins favorables dans cette indication que les autres fluoroquinolones, avec un ratio de concentration active comparativement aux CMI plus faible [18] [Accord professionnel].

Ainsi, seules trois fluoroquinolones peuvent se concevoir dans le traitement de la PNA simple, par ordre alphabétique : ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine. Toutes trois disposent de données bibliographies solides, à travers les essais initiaux ayant conduit à leur enregistrement, puis des séries ultérieures (ces dernières essentiellement avec ciprofloxacine et lévofloxacine) [19-20]. Aucune de ces trois molécules n'a montré de supériorité en terme d'efficacité sur les PNA à entérobactéries sensibles, avec pour toutes des coefficients d'éradication très élevés, tant cliniques que microbiologiques, sous réserve pour l'ofloxacine, d'adapter les posologies au poids (600 voire 800 mg/jour).

La littérature ne permet pas de hiérarchiser ces trois antibiotiques en termes d'impact écologique.

Par conséquent, le groupe d'experts a retenu la possibilité d'une prescription des trois molécules les positionnant par ordre alphabétique en l'absence de recommandation préférentielle.

**Les fluoroquinolones recommandées en traitement probabiliste des PNA simples sont par ordre alphabétique (I-A) :**

- ciprofloxacine,
- lévofloxacine,
- ofloxacine.

**Les autres quinolones ne sont pas indiquées.**

**La voie orale doit être utilisée d'emblée chaque fois que possible (I-A).**

### **Céphalosporines de troisième génération**

Compte tenu de l'évolution des résistances et des résultats des essais cliniques, seules les céphalosporines de troisième génération sont recommandées au sein de cette classe [7].

#### **- C3G par voie parentérale:**

Parmi les C3G parentérales, le choix probabiliste doit s'orienter vers le céfotaxime ou la ceftriaxone.

Il existe pour le céfotaxime et la ceftriaxone des données cliniques très convaincantes en faveur de leur efficacité dans le traitement des PNA, notamment simples.

En termes de tolérance à l'échelon individuel, aucune différence notable ne se dégage entre les molécules.

L'impact sur le microbiote intestinal est débattu : la ceftriaxone, de par son excrétion digestive, aurait un plus fort impact. Une récente étude française portée par le réseau RAISIN, ayant mis en parallèle les consommations antibiotiques et l'antibiorésistance dans 701 établissements de santé, a identifié une corrélation entre l'usage de ceftriaxone –et non celle de céfotaxime- et l'incidence des *E. coli* résistants aux C3G [21]. Ces données ont été reprises sur la note de l'ANSM au sujet des « antibiotiques considérés comme critiques » en listant parmi les molécules particulièrement génératrices de résistances bactériennes l'association amoxicilline-acide clavulanique, les fluoroquinolones, les céphalosporines avec pour ces dernières une « plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable, une plus grande préoccupation pour les C3G C4G, et une préoccupation pour la ceftriaxone » [22].

La ceftriaxone présente comparativement des avantages pour le traitement des PNA, notamment simples : disponibilité en ville, administration en une fois par jour, y compris par voie-sous-cutanée.

Aussi céfotaxime et ceftriaxone sont retenues pour le traitement de première intention, en étant listées par ordre alphabétique [Accord professionnel].

**Les C3G par voie parentérale recommandées dans le traitement probabiliste des PNA simples sont (par ordre alphabétique) :**

- le céfotaxime (voie IV ou IM)
- ou la ceftriaxone (voie IV, IM ou SC).

#### **- C3G par voie orale**

Parmi les C3G orales disponibles en France, seul le céfixime a une AMM dans cette indication de la PNA.

La place des C3G orales dans le traitement d'attaque des PNA reste très discutée. En France, le céfixime a l'AMM dans cette indication chez l'adulte. Cependant de longue date, la recommandation était de n'utiliser la molécule qu'en traitement de relais, du fait de caractéristiques pharmacocinétiques/pharmacodynamiques nettement moins favorables qu'avec les C3G orales. En effet, si les CMI vis-à-vis des entérobactéries sont comparables entre C3G orales et parentérales, les concentrations sériques sont considérablement inférieures pour la voie orale (pic sérique à 3 mg/L pour céfixime après 200 mg *per os* versus 150 mg/L après ceftriaxone 1 g IV) de sorte que les ratios d'efficacité sont très en défaveur de la voie orale pour cette classe thérapeutique (alors qu'ils sont comparables pour les fluoroquinolones du fait de leur excellente biodisponibilité).

Cependant, de rares données cliniques, essentiellement pédiatriques, suggèrent que certaines PNA pourraient être traitées d'emblée par C3G orales. Ainsi N. Bocquetet *al* [23] ont montré l'équivalence d'efficacité en termes de risques de rechute ou de cicatrice rénale entre un traitement de 10 jours de céfixime donné d'emblée et un traitement de 4 jours de ceftriaxone ensuite relayé par 6 jours de céfixime, dans une série de 171 petits enfants (1 à 36 mois). Le référentiel des urologues européens de 2012 autorise un traitement par C3G orale d'emblée pour les PNA simples non graves tout en soulignant que cette classe a montré la preuve seulement d'une équivalence clinique et non microbiologique comparativement aux fluoroquinolones. Par contre, le référentiel international sous l'égide de l'IDSA et de l'ECSMID [24] prône pour les PNA simples lorsque le choix se porte vers une C3G orale d'initier le traitement par une dose de ceftriaxone.

Aussi, le groupe considère que les données sont insuffisantes pour positionner le céfixime en traitement d'attaque des PNA, même dans les formes simples et sans signe de gravité [accord professionnel].

*A contrario*, il existe de nombreuses données convaincantes de l'efficacité des C3G orales en relais d'une C3G parentérale dans le traitement des PNA.

**Le céfixime, seule C3G orale ayant l'AMM dans l'infection urinaire en France, ne peut être utilisé qu'en traitement de relais des PNA, même simples et sans signe de gravité (II-B).**

### **Choix entre fluoroquinolone et C3G**

Pour l'antibiothérapie probabiliste des PNA simples sans signe de gravité, le choix porte essentiellement sur une fluoroquinolone ou une C3G parentérale, les autres possibilités (monothérapie d'aminoside ou monobactam) ayant une indication marginale (cf infra).

Pour ce cadre pathologique, le groupe de travail a retenu l'ordre suivant, volontairement non alphabétique : "fluoroquinolone (sauf traitement par cette classe dans les 6 mois) ou C3G parentérale" [accord professionnel].

Les justifications sont les suivantes :

- Les fluoroquinolones ont l'avantage d'une bien meilleure maniabilité, étant administrables d'emblée par voie orale, facilitant le traitement ambulatoire;
- Si le taux de résistance globale de *E. coli* en France avoisine les 15 %, il apparaît inférieur à 10 % dans ce sous-groupe de patientes, ainsi que l'ont montré plusieurs séries françaises récentes (cf détail au chapitre microbiologie) ;
- L'efficacité sur les PNA à germe sensible est remarquable, autorisant un raccourcissement de la durée de traitement à 7 jours (cf infra) ;
- Continuer à prescrire cette classe évite la prescription systématique de C3G, particulièrement, pourvoyeuse de résistance ;
- En revanche la prescription de fluoroquinolones doit être évitée lorsque cette classe thérapeutique a été utilisée, pour quelque raison que ce soit, dans les 6 mois antérieurs, puisque ceci accroît le risque d'IU à entérobactérie résistante aux fluoroquinolones ; ce seuil de 6 mois a été conservé par le groupe de travail, car c'est celui qui a fait l'objet d'une majorité d'études, même si quelques données sont en faveur d'un risque (mais moindre) au-delà de ce délai.
  
- Les C3G injectables peuvent aussi être utilisées dans cette indication, avec pour avantage un risque de résistance encore plus faible, mais la limite d'une maniabilité moins grande.

**Les fluoroquinolones gardent une place dans l'antibiothérapie probabiliste des PNA simples sans signe de gravité, tout en évitant leur prescription en cas de traitement par cette même classe dans les 6 mois antérieurs, et pour quelque raison que ce soit.**

## **Aminosides**

### **- Aminosides en bithérapie**

La bithérapie avec un aminoside n'apporte pas de bénéfice dans les PNA simples sans signe de gravité en termes de pourcentage d'éradication et de rapidité de guérison clinique ou microbiologique [25-26]. L'association d'un aminoside à une molécule de référence (C3G ou fluoroquinolone) n'est donc pas recommandée dans cette situation.

**L'adjonction d'un aminoside au traitement initial d'une PNA simple sans signe de gravité n'apporte pas de bénéfice et n'est donc pas recommandée (II-B).**

### **- Aminosides en monothérapie**

Les aminosides présentent les conditions requises pour être proposés en traitement probabiliste des PNA: des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques favorables, et un taux de résistance faible (<3%).

Un traitement d'attaque par aminoside est une option possible dans les PNA simples comme cela a été montré dans un essai randomisé comparant plusieurs doses de gentamicine, le relais étant pris par de la ciprofloxacine [27]. Les données d'efficacité de la monothérapie d'aminoside dans les PNA reposent sur des études anciennes, avec des populations de patients hétérogènes et des protocoles d'administration différents de ceux recommandés actuellement (*tableau bibliographique*). Ces données sont cependant suffisantes pour proposer une monothérapie d'aminosides chez les patients présentant une allergie aux bêta-lactamines, lorsque les fluoroquinolones ne peuvent être proposées en traitement probabiliste.

Une administration en dose unique quotidienne chez les sujets à fonction rénale normale est bien étayée, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. Ce mode d'administration doit être privilégié, l'efficacité obtenue étant au moins comparable à celle obtenue avec d'autres modes d'administration plus conventionnels (2 ou 3 injections quotidiennes) [27-28]. Les modalités d'administration et de surveillance sont celles recommandées par le référentiel de l'Afssaps de mars 2011 [29].

Cependant, l'usage de cette classe reste limité par le risque de toxicité (rénale et cochléo-vestibulaire) [Accord professionnel].

**Lorsqu'un traitement par C3G ou fluoroquinolone est impossible, un aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) en une injection quotidienne peut être proposé (II-B).**

## **Aztréonam**

L'efficacité de l'aztréonam dans cette indication est démontrée [30-31]. Ses limites sont l'administration exclusivement parentérale (IV ou IM) et la prescription hospitalière. Aussi, ce traitement est à réserver à des cas particuliers, essentiellement à type de poly-allergies. En particulier le risque d'allergie croisée entre aztréonam (monobactam) et autre bêta-lactamine (céphalosporine, pénicilline, carbapénème) est faible.

Dans cette indication, les données de la littérature ne permettent pas de privilégier les aminosides comparativement à un monobactam ou inversement ; aussi les deux solutions sont-elles listées par ordre alphabétique [accord professionnel].

### **1.3.2.b. Traitement de relais après obtention de l'antibiogramme**

#### **Infection par une bactérie autre qu'EBLSE**

L'adaptation de l'antibiothérapie à 48h en fonction des données de l'antibiogramme est systématique.

Les molécules recommandées sont par ordre alphabétique:

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible),
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine),
- TMP-SMX.

Les données de la littérature sont très pauvres dans ce domaine du traitement de relais des PNA, l'essentiel des séries cliniques portant sur des molécules appliquées tout au long du traitement, sans stratégie de simplification.

En particulier, pour le traitement de relais des PNA à *E. coli* «sauvage» (c'est à dire sans résistance acquise aux différents antibiotiques), situation fréquente (environ 50 % des cas), les données manquent pour privilégier l'amoxicilline (spectre relativement étroit), le céfixime (quotients inhibiteurs meilleurs du fait de CMI très basses, mais risque non négligeable chez l'adulte de diarrhée à *C. difficile*) ou une fluoroquinolone (permettant de limiter la durée totale de traitement à 7 jours : cf infra). Dans la stratégie globale de limitation des antibiothérapie à large spectre, et en particulier des "antibiotiques considérés comme critiques", privilégier l'amoxicilline est souhaitable [accord professionnel]. En effet, même si le traitement initial (par fluoroquinolone ou C3G) a déjà exercé une pression de sélection, il semble logique de chercher à restreindre le spectre et d'éviter en relais les antibiotiques considérés comme critiques.

Par ailleurs, ni les céphalosporines, ni la ciprofloxacine, ni l'ofloxacine ne sont actives sur les entérocoques. La lévofloxacine possède une activité *in vitro* sur *Enterococcus faecalis* mais pas sur *Enterococcus faecium*. Le traitement de référence des PNA à entérocoque est l'amoxicilline.

Les fluoroquinolones permettent un traitement court de 7 jours dans les PNA simples sans signe de gravité. L'efficacité d'un traitement de 7 jours de ciprofloxacine a en effet été démontrée par Talan et coll. [16], par comparaison avec un traitement de 14 jours de TMP-SMX. Dans cet essai, le pourcentage de guérison 4 à 11 jours après la fin du traitement était 99 % pour les femmes traitées par 7 jours de ciprofloxacine contre 85% pour celles traitées par 14 jours de TMP-SMX ( $p = 0,004$ ). La résistance au traitement reçu n'était pas un motif d'arrêt et était significativement inférieure dans le groupe ciprofloxacine (0 %) par rapport au groupe TMP-SMX (18 %).

Une étude prospective, randomisée, en double-aveugle a comparé deux durées de traitement (7 et 14 jours) par ciprofloxacine 500 mg 2 fois par jour dans la PNA communautaire de la femme. Cette étude a montré la non-infériorité du traitement de 7 jours en terme de guérison clinique à court (97% versus 96%) et long terme (93% dans les deux groupes) [32].

Une étude a même été publiée en faveur de l'équivalence de lévofloxacine 5 jours *versus* ciprofloxacine 10 jours dans le traitement de la PNA [33] mais ce travail n'est pas dénué de limites : des critères de définition inusuels de la PNA (avec possibilité d'inclusion de formes non fébriles) et une posologie de lévofloxacine (750 mg/jour) supérieure à celle de l'AMM française.

Dès lors le groupe a retenu une durée de 7 jours pour les PNA traitées par fluoroquinolone (aussi bien ciprofloxacine, lévofloxacine qu'ofloxacine).

Bien qu'il n'existe pas d'étude sur les traitements courts par fluoroquinolones lorsque l'antibiothérapie a été débutée par une C3G par voie parentérale, il est recommandé dans cette situation que la durée de totale de traitement (incluant les C3G) soit de 7 jours (par exemple, 2 jours de C3G parentérale suivis de 5 jours de fluoroquinolone) [Accord professionnel].

Par ailleurs, bien qu'il n'ait pas été retrouvé d'étude clinique validant le traitement de 7 jours pour les PNA initialement traitées par bêta-lactamine parentérale avec relais par fluoroquinolone, les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques très favorables tout au long du traitement permettent d'autoriser cette même durée de 7 jours [Accord professionnel].

Toujours par analogie, une durée de 7 jours apparaît également suffisante lorsque le traitement fait appel à une bêta-lactamine injectable tout au long du schéma (exemple de l'aztréonam chez un sujet polyallergique) [Accord professionnel].

Enfin pour les aminosides, les données de la littérature valident des durées de 5 à 7 jours.

**Après obtention de l'antibiogramme, en l'absence d'EBLSE, l'antibiotique recommandé par voie orale est (par ordre alphabétique) [Accord professionnel] :**

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine),
- TMP-SMX

**La durée de traitement est de 10 à 14 jours dans la plupart des cas (II-B).**

**En cas de traitement par fluoroquinolone (d'emblée ou en relais) (I-A), ou de traitement poursuivi par bêta-lactamine injectable (IV-C), la durée totale de traitement est de 7 jours.**

**En cas de monothérapie par aminoside, la durée est de 5 à 7 jours.**

## Infection documentée par une EBLSE

Dans le contexte épidémiologique actuel, cette situation est très rare pour le cadre des PNA sans facteur de risque de complication, raison pour laquelle cette éventualité n'est pas intégrée dans le schéma probabiliste en l'absence de signe de gravité

Pour les PNA à EBLSE, les carbapénèmes ont une efficacité bien démontrée dans la littérature [34]. Cependant l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) conduit à une stratégie de mise en réserve, appuyée par les recommandations nationales [36]. Cette stratégie d'épargne est d'autant plus simple que, pour les IU communautaires, le plus souvent l'entérobactérie BLSE est de l'espèce *E. coli*, avec un nombre non négligeable de souches restant sensibles aux familles antibiotiques usuelles. D'où la stratégie suivante :

### **1<sup>er</sup> choix**

Les antibiotiques les mieux validés dans le traitement des PNA et au spectre le moins large seront choisis préférentiellement :

#### Fluoroquinolones

Les souches de *E. coli* productrices de BLSE restent sensibles aux fluoroquinolones dans 40% des cas. Cette classe est à privilégier lorsque la souche est documentée sensible à l'antibiogramme. Outre sa bonne diffusion dans le parenchyme rénal, elle présente l'avantage d'un traitement court (7 jours).

#### TMP-SMX

Le TMP-SMX est proposé si la souche y est sensible (35-40% des souches de *E. coli* producteur de BLSE),.

#### Bêta-lactamine + inhibiteur de bêta-lactamase IV ou C3G IV.

En cas de souche résistante aux fluoroquinolones et au TMP-SMX :

- Amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam

Environ 40 % des *E. coli* BLSE actuellement rencontrés en France, sont sensibles à amoxicilline-acide clavulanique (sur la base des concentrations critiques sériques, plus exigeantes que les urinaires, et ici requises du fait du site de l'infection) tandis qu'environ 80 % des isolats sont rendus sensibles à pipéracilline-tazobactam (chapitre épidémiologie des résistances).

La littérature apporte des données d'efficacité convaincantes. Ainsi, une méta-analyse a comparé l'efficacité de trois traitements dans les bactériémies à EBLSE: bêta-lactamine + inhibiteur de bêta-lactamase (BL/IBL), carbapénème, autre traitement (C3G, fluoroquinolone ou autre). Cette méta-analyse incluait 21 études et 1584 patients. Le critère de jugement était le risque relatif de décès avec un traitement par carbapénème comparé aux deux alternatives (BL/IBL, autre antibiotique). Il n'existait pas de différence significative de mortalité entre traitement par carbapénème et traitement par BL/IBL, que ce soit en traitement probabiliste (risque relatif 0,91 [IC 95% 0,66-1,25]) ou définitif (RR 0,52 [IC95% 0,23-1,13]) [36].

La mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par une méthode appropriée (gradient de diffusion en gélose, microdilution en milieu liquide, dilution en gélose) est indispensable avant d'envisager un traitement par association bêta-lactamine + inhibiteur de bêta-lactamase: la souche est considérée comme sensible en cas de CMI  $\leq$  8 mg/l pour l'amoxicilline-acide clavulanique comme pour la pipéracilline-tazobactam, d'après les recommandations 2014 de l'EUCAST.

- Céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfépime

Les C3G parentérales ne sont pas toutes hydrolysées de la même façon par les EBLSE, expliquant un pourcentage de souches sensibles un peu supérieur pour la ceftazidime et le céfépime comparativement au céfotaxime et à la ceftriaxone. Aussi, le groupe a retenu la possibilité d'utiliser ces quatre molécules pour l'antibiothérapie des infections documentées à EBLSE, sous réserve d'une sensibilité documentée par une valeur de CMI inférieure ou égale à 1 mg/L (ce même seuil s'appliquant aux quatre C3G).

## 2ème choix

### Témocilline

La posologie proposée dans les IU sans signe de gravité est de 4 grammes par jour, soit en deux injections à 12 heures d'intervalle, soit en perfusion continue après une dose de charge de 2 grammes. Des posologies plus faibles sont associées à un risque d'échec clinique et microbiologique. Dans le sepsis avec signes de gravité et le choc septique, les données actuelles plaident pour l'utilisation d'une posologie de 6 grammes par 24 heures (chez le patient ayant une fonction rénale normale). Une étude utilisant cette posologie dans les infections urinaires à EBLSE va débiter prochainement en France.

L'efficacité de la témocilline dans les infections urinaires a été étudiée sur de petites séries. En revanche, la témocilline associée à l'amoxicilline chez 94 patients présentant une pneumonie nosocomiale grave a permis une guérison dans 82% des cas (contre 80% pour les patients traités par pipéracilline-tazobactam. Dans une autre série de 92 patients présentant une infection urinaire, une bactériémie ou une pneumonie nosocomiale, la guérison clinique était obtenue dans 88% des cas, l'éradication microbiologique dans 84%.

La témocilline peut ainsi être proposée dans les pyélonéphrites documentées à entérobactérie productrice de BLSE. En revanche, elle n'est pas indiquée en traitement probabiliste. En effet, dans une série française de 100 souches de *E. coli* producteur de BLSE issues d'IU, le taux de sensibilité à la témocilline n'était que de 61% en utilisant un seuil de sensibilité à 8mg/l.

### Céfoxitine

La céfoxitine est validée dans le traitement des PNA à souches sensibles, sur la base d'études anciennes, à un moment où la prévalence des EBLSE était très faible [37]. *In vitro*, les céphamycines restent actives sur l'essentiel des EBLSE. *In vivo*, les données de la littérature sont peu nombreuses. Pour *K. pneumoniae* producteur de BLSE, plusieurs cas d'échec clinique ont été rapportés, liés à l'acquisition de résistance (par un phénomène d'imperméabilité surajouté à la production enzymatique [38-39]. Pour *E. coli*, le risque semble plus faible ; un modèle murin est en faveur d'une forte activité [40]. Des essais cliniques sont en cours. D'ores-et-déjà, il existe une pratique dans certains services.

Ces données ont conduit le groupe d'experts à considérer que la céfoxitine pouvait être utilisée dans le traitement des infections à *E. coli* producteur de BLSE en cas de souche bien documentée comme sensible ; il n'existe pas actuellement de la part de l'EUCAST de recommandation quant à la concentration critique ; dans l'attente de recommandations européennes, le groupe de travail recommande le recours à la concentration critique validée par le CA-SFM jusqu'en 2013 : souche sensible si CMI  $\leq$  8 mg/L [Accord professionnel].

### Aminosides

Environ 90 % des *E. coli* producteurs de BLSE actuellement rencontrés en France sont sensibles à l'amikacine, et environ 65 % à la gentamicine. Pour une stratégie d'antibiothérapie sur infection documentée, gentamicine et tobramycine peuvent s'envisager si la souche y est sensible, d'autant que leur prescription est possible en ville (alors que l'amikacine relève d'une rétrocession hospitalière

Malgré le pourcentage élevé de *E. coli* producteurs de BLSE sensibles aux aminosides et des données d'efficacité, le groupe ne positionne cette classe qu'en second choix pour des raisons de toxicité [Accord professionnel].

## 3ème choix

### Carbapénèmes

Les carbapénèmes représentent la classe thérapeutique de référence pour le traitement des infections par EBLSE. Cependant, ils doivent être réservés aux situations où il n'existe aucune alternative.

L'imipénème est le carbapénème pour lequel l'expérience clinique et les données de la littérature sont les plus documentées. Le méropénème, bien que peu utilisé dans cette indication, a l'AMM dans les infections urinaires à des posologies plus faibles que dans les infections neuro-méningées ou dans la mucoviscidose.

L'imipénème et le méropénème sont utilisables en traitement d'attaque.

L'ertapénème n'est pas recommandé en traitement d'attaque. En effet, il n'a pas l'AMM dans cette indication, sa pharmacocinétique est sous-optimale (administré en une injection par jour alors que sa demi-vie est de 4 heures chez l'adulte), et il existe un possible risque de sélection de résistance pour les infections les plus difficiles à traiter (fort inoculum, espèces autres que *E. coli*).

Son efficacité a été étudiée dans de petites séries de cas rétrospectives de PNA ou bactériémies à EBLSE.

Ainsi, 47 patients présentant une bactériémie à entérobactérie résistante aux C3G (dont 37 par production de BLSE) ont été traités par ertapénème pour une durée moyenne de 11 jours. La porte d'entrée de la bactériémie était une infection urinaire dans 61% des cas, et 19% des patients étaient en choc septique au diagnostic. Quarante-trois patients ont présenté une évolution clinique favorable (guérison ou amélioration) [41].

Dans une autre série, 25 patients présentant une infection urinaire à EBLSE (10 PNA, 13 prostatites, 2 cystites) ont reçu de l'ertapénème (1 g par jour) pour une durée médiane de 14 jours, permettant le succès clinique dans tous les cas et l'éradication microbiologique chez les 12 patients pour lesquels ce critère était évaluable [42].

Lorsqu'il n'y a pas d'alternative aux carbapénèmes pour le traitement de relais d'une PNA simple à EBLSE, le groupe de travail préconise donc de privilégier l'ertapénème par voie intra-veineuse (hors AMM), en raison de sa facilité d'administration (une injection par jour), après mesure de la CMI. L'administration IM peut se concevoir (hors AMM en France, contrairement à d'autres pays comme les USA). L'administration par voie sous-cutanée n'est pas recommandée, en raison du risque de biodisponibilité insuffisante.

#### Traitement d'une PNA simple documentée à EBLSE :

<b>Antibiogramme</b>		
	<b>1<sup>er</sup> choix</b>	
<b>Fluoroquinolones-S</b>	Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	
<b>Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-S</b>	TMP-SMX	
<b>Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-R</b>	Amoxicilline+acide clavulanique	Si CMI ≤ 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam	Si CMI ≤ 8 mg/l
	Céfotaxime	Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftriaxone	Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftazidime	Si CMI ≤ 1 mg/l
	Céfépime	Si CMI ≤ 1 mg/l
	<b>2<sup>ème</sup> choix</b>	
	Témocilline	Si souche sensible
	Céfoxitine*	Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)	
	<b>3<sup>ème</sup> choix (en l'absence d'alternative)</b>	
	Carbapénème	
	Traitement d'attaque	Imipénème, méropénème
	Traitement de relais	Ertapénème <sup>a</sup>

\* risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.

Il n'est pas nécessaire de prolonger la durée de traitement en cas d'infection par une EBLSE (IV-C).

#### **Perspectives:**

L'association céfixime + amoxicilline-acide clavulanique, bien qu'utilisée en pédiatrie, n'est pas proposée en raison de l'absence de données d'efficacité spécifique chez l'adulte (même si une analogie peut être postulée), et parce qu'il existe une incertitude en terme de tolérance et de pression de sélection (l'adulte, même jeune, est bien davantage exposé que l'enfant aux infections digestives à *Clostridium difficile* ; or tant le céfixime que l'amoxicilline – acide clavulanique sont pourvoyeurs de telles complications). De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations du CA-SFM pour la mesure de CMI de cette association *in vitro*.

#### **1.4. Suivi d'une PNA simple sans signe de gravité**

Le suivi sous traitement est essentiellement clinique. La fièvre et les signes urinaires existants ont généralement disparu dans les 72 heures [15].

En cas d'évolution favorable, il est recommandé de ne pas effectuer d'ECBU de contrôle, ni en cours de traitement ni à distance, le risque d'échec microbiologique étant particulièrement faible (IV-C).

De surcroît, une série récente [44] révèle que les rares patients asymptomatiques dont l'ECBU post traitement s'avère positif sont à très faible risque de complication infectieuse ultérieure en l'absence de nouveau traitement.

Une évolution défavorable sous traitement (notamment persistance de la fièvre après 72h) fait poser l'indication:

- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme sous traitement,
- d'une exploration radiologique par uroscanner (sauf contre-indication) [14] (IV-C).

##### **Ce qui est confirmé:**

**- le maintien des fluoroquinolones en traitement probabiliste des PNA simples sans signe de gravité, et sans exposition aux quinolones dans les 6 derniers mois**

##### **Ce qui est nouveau :**

**-l'absence d'échographie systématique dans la PNA simple non hyperalgique**

**-les recommandations spécifiques de traitement en cas de PNA à EBLSE**

**-l'antibiothérapie de 7 jours en cas de traitement complet par bêta-lactamine parentérale**

**-l'absence d'ECBU de contrôle systématique**

#### **2. PYELONEPHRITE AIGUE, A RISQUE DE COMPLICATION, SANS SIGNE DE GRAVITE**

(Algorithmes 1 et 2)

La présentation clinique décrite pour les PNA simples est également valable pour les formes à risque de complication.

Une PNA chez un adulte est à risque de complication dès qu'au moins un des critères suivants est présent:

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...)
- sexe masculin (*voir chapitre IU masculines*)
- grossesse (*voir chapitre spécifique*)
- sujet âgé : patient de plus de 65 ans avec  $\geq 3$  critères de fragilité (critères de Fried), ou patient de plus de 75 ans (au-delà de 75 ans, très rares sont les sujets sans facteur de risque de complication)
- immunodépression grave
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min)

##### **2.1. Examens biologiques**

Le bilan minimal à réaliser en urgence comprend les examens suivants (IV-C) :

- BU,
- ECBU avec antibiogramme,
- urée, créatininémie (sur ce terrain risque d'anomalie, initiale ou secondaire),
- CRP (pouvant aider à suivre l'évolution).

##### **2.2. Examens d'imagerie**

La réalisation en urgence d'un examen d'imagerie est recommandée, le plus rapidement possible, et au plus tard dans les 24 h, afin d'exclure une infection sur obstacle ou un abcès.

L'uroscanner est l'examen de première intention car il est plus sensible que l'échographie pour détecter les abcès rénaux et les collections péri-rénales. Cependant, il est parfois inutile (par exemple PNA du sujet âgé sans autre facteur de risque de complication) ou dangereux (insuffisance rénale favorisée par l'injection d'iode, PNA gravidique).

A défaut ou en cas de contre-indication à l'uroscanner, une échographie des voies urinaires est réalisée. L'UIV n'a plus d'indication dans les PNA à risque de complication depuis l'utilisation de l'uroscanner. Un avis urologique sera demandé en cas de doute sur une infection sur obstacle.

**Dans la PNA à risque de complication, une imagerie rénale est indiquée, le plus souvent en urgence, et au plus tard dans les 24h (IV-C).**

**L'uroscanner est l'examen de référence (IV-C).**

**En cas de contre-indication, ou si la suspicion de complication est faible, l'alternative est une échographie rénale (IV-C).**

La mise en évidence d'un obstacle avec indication de drainage chirurgical ou interventionnel constitue un signe de gravité, en raison du risque d'aggravation septique péri-opératoire. Pour la prise en charge antibiotique initiale dans cette situation, se référer au chapitre «PNA grave».

### **2.3. Traitement des PNA à risque de complication, sans signe de gravité**

Les patients présentant une PNA à risque de complication mais sans signe de gravité sont hospitalisés quand les comorbidités le justifient, ou en cas de vomissements itératifs, de PNA hyperalgique, ou de nécessité de recourir à des anti-infectieux à prescription hospitalière..

L'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée pour le traitement des PNA à risque de complication sans signe de gravité (IV-C).

#### **2.3.1. Traitement antibiotique probabiliste des PNA à risque de complication, sans signe de gravité**

Les études publiées portant spécifiquement sur les PNA à risque de complication sont rares. Il s'agit le plus souvent d'essais thérapeutiques portant sur les IU et comportant dans leurs critères d'inclusion des PNA à risque de complication.

L'antibiothérapie probabiliste des PNA à risque de complication mais sans signe de gravité est globalement proche de celle des PNA simples sans signe de gravité, dans la limite toutefois d'un risque plus élevé d'antibiorésistance, en particulier pour la classe des fluoroquinolones (cf infra).

En l'absence de données permettant d'évaluer le risque individuel d'IU à EBLSE, il est recommandé, pour l'antibiothérapie probabiliste de ne pas prendre en compte la possibilité d'une EBLSE dans ce cadre particulier où il n'existe pas de signe de gravité [Accord professionnel].

#### **Fluoroquinolones et céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération**

Les fluoroquinolones ont une excellente efficacité démontrée dans les PNA à risque de complication due à des souches sensibles [5, 45-47]. Pour l'antibiothérapie probabiliste, leur place est toutefois limitée par l'évolution de la résistance avec, pour ce sous-groupe de patients, plusieurs séries françaises récentes en faveur d'un taux de résistance pouvant dépasser les 10 % (cf chapitre épidémiologie des résistances).

Pour les C3G, dont l'efficacité est aussi excellente [48-49], le risque de résistance apparaît également un peu supérieur à celui des PNA simples, mais restant très inférieur à 10 %.

Aussi le groupe a-t-il retenu pour ce cadre l'ordre « C3G, fluoroquinolones » en soulignant que les C3G parentérales sont à privilégier en cas d'hospitalisation [accord professionnel].

Le groupe a laissé une place aux fluoroquinolones, notamment pour la gestion ambulatoire ; les taux de résistance sont variables selon les séries (parfois inférieurs à 10%); Leur usage est à éviter en cas d'exposition dans les 6 mois précédents [accord professionnel].

#### **Aminosides**

Une PNA avec facteur de risque de complication mais sans signe de gravité n'est pas une indication à une bithérapie avec aminoside.

En effet, du fait de la très grande efficacité des fluoroquinolones et des C3G sur souches sensibles, le bénéfice thérapeutique de l'ajout d'un aminoside est modeste, tandis qu'il expose à un risque de toxicité, L'ajout systématique de l'aminoside, surtout si le choix se portait vers l'amikacine, pourrait présenter l'avantage de couvrir une éventuelle infection à EBLSE qui serait résistante à la C3G ou à la fluoroquinolone retenue ; cependant, cette éventualité reste rare, et en l'absence de signe de gravité, le groupe considère qu'il y a davantage d'inconvénients que de bénéfices à proposer une bithérapie systématique [Accord professionnel].

Comme pour les PNA simples sans signe de gravité, un aminoside en monothérapie ou l'aztréonam peuvent être utilisés, en cas de contre-indication aux C3G et aux fluoroquinolones.

**Les antibiotiques recommandés dans le traitement probabiliste des PNA à risque de complication, sans signe de gravité sont (I-A):**

- les C3G par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone), à privilégier en cas d'hospitalisation  
- les fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine), par voie orale d'emblée chaque fois que possible (à éviter en cas de traitement par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents) (II-B)

**En cas d'allergie, un aminoside en monothérapie (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou l'aztréonam peut être utilisé (IV-C).**

### **2.3.2. Traitement de relais par voie orale des PNA à risque de complication (après l'obtention de l'antibiogramme)**

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48h avec les données de l'antibiogramme est systématique.

En termes de choix d'antibiotique, celui-ci est identique à celui des PNA simples sans signe de gravité qu'il s'agisse ou non d'une EBLSE.

#### **Infection par une bactérie autre qu'EBLSE**

Le traitement de relais par voie orale fait appel aux mêmes molécules pour les PNA à risque de complication que pour les PNA simples.

Les antibiotiques recommandés sont (par ordre alphabétique) :

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible),
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- TMP-SMX.

#### **Infection par EBLSE**

Le traitement est le même que dans les PNA simples à EBLSE.

Comme dans la PNA simple sans signe de gravité à EBLSE, la mesure de la CMI (mesurée par gradient de diffusion en bandelette, diffusion en gélose ou microdilution) est recommandée avant de prescrire un traitement par bêta-lactamine + inhibiteur de bêta-lactamase, une C3G IV, la céfoxitine ou la témocilline.

#### **Durée de traitement**

La durée de traitement des PNA à risque de complication est de 10 à 14 jours dans la plupart des études (II-B), mais à moduler au cas par cas car il existe des situations très particulières pouvant nécessiter un traitement davantage prolongé, notamment en cas d'abcès rénal (IV-C).

Les monothérapies d'aminosides font exception à cette règle des 10-14 jours, avec une durée pouvant être limitée à 7 jours compte-tenu d'une part du phénomène d'accumulation de la molécule dans le cortex rénal, avec relarguage secondaire produisant des concentrations actives, et d'autre part d'un risque de toxicité augmentant avec la durée du traitement.

**La durée de traitement d'une PNA à risque de complication, sans signe de gravité, est de 10 à 14 jours (II-B). Il n'est pas nécessaire de prolonger cette durée en cas d'infection par une EBLSE (IV-C).**

### **2.4. Suivi**

Une réévaluation clinique à 72 heures est indispensable.

De même que pour les PNA simples il est recommandé de ne pas réaliser systématiquement d'ECBU de contrôle sous et après traitement (II-B) en cas d'évolution clinique favorable. Cependant, un ECBU post

traitement peut rester indiqué dans certaines circonstances, notamment en cas de PNA sur lithiase afin d'exclure une évolution vers une PNA chronique.

Une évolution défavorable sous traitement (notamment persistance de la fièvre après 72 h) fait poser l'indication (IV-C) :

- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme
- d'une exploration radiologique par uroscanner (sauf contre-indication)

Le suivi est essentiellement clinique. Il est recommandé de ne pas réaliser systématiquement d'ECBU de contrôle sous et après traitement (II-B).

Une évolution défavorable sous traitement (notamment persistance de la fièvre après 72 h) fait poser l'indication (IV-C)

- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme
- d'une exploration radiologique par uroscanner (sauf contre-indication).

**Ce qui est nouveau :**

- **le fait de privilégier les C3G vis-à-vis des fluoroquinolones pour les PNA à risque de complication sans signe de gravité relevant d'une hospitalisation initiale**
- **les recommandations spécifiques de traitement en cas de PNA à EBLSE**
- **l'absence d'ECBU de contrôle systématique**

### **3. PYELONEPHRITE AIGUE GRAVE**

(Algorithmes 1 et 3)

Les critères de gravité sont :

- sepsis grave.
- choc septique.
- nécessité d'un drainage chirurgical ou interventionnel (en raison de l'aggravation possible du sepsis en péri-opératoire).

#### **3.1. Examens biologiques**

Le bilan minimal à réaliser en urgence comprend les examens suivants :

- bandelette urinaire,
- ECBU avec antibiogramme,
- urée, créatininémie,
- numération formule sanguine,
- CRP
- hémocultures

Comme dans toute infection bactérienne grave, la réalisation d'hémocultures est systématique.

**Dans les PNA graves, outre la BU et l'ECBU avec antibiogramme, un bilan biologique sanguin est recommandé: NFS, CRP, urée, créatinine (IV-C).  
Les hémocultures sont systématiques (IV-C).**

#### **3.2. Examens d'imagerie**

La réalisation en urgence d'un examen d'imagerie est recommandée, le plus rapidement possible, et au plus tard dans les 24 heures, afin d'exclure ou de confirmer une infection sur obstacle. En cas d'extrême gravité (choc septique) l'imagerie doit être réalisée le plus rapidement possible.

L'uroscanner est l'examen de première intention car il est plus sensible que l'échographie pour détecter une complication, en particulier la présence d'un abcès, d'une collection péri-néphrétique ou d'une PNA emphysémateuse. A défaut ou en cas de contre-indication à l'uroscanner, une échographie des voies urinaires sera réalisée.

Un avis urologique sera demandé en cas de doute sur une infection sur obstacle.

**Dans la PNA grave, une imagerie rénale est indiquée, le plus souvent en urgence, et au plus tard dans les 24h (IV-C).**

**L'uroscanner est l'examen de référence (IV-C).**

**En cas de contre-indication, l'alternative est une échographie rénale (IV-C).**

### **3.3. Traitement des PNA graves**

L'hospitalisation est systématique, en service de médecine, urologie ou réanimation selon les cas.

Le traitement comporte une antibiothérapie, initialement probabiliste, et un drainage chirurgical ou interventionnel en urgence en cas d'obstacle.

#### **3.3.1. Traitement antibiotique probabiliste des PNA graves**

Toutes les classes thérapeutiques envisagées préalablement (C3G, fluoroquinolones, aminosides) ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des PNA graves à souches sensibles.

Pour le choix probabiliste, toute la question est de limiter au maximum du possible le risque de résistance la souche en cause au schéma retenu, le retard à un traitement efficace ayant pour ces formes cliniques des conséquences graves, *a fortiori* pour les patients en situation de choc septique.

**Les fluoroquinolones n'ont plus de place en traitement probabiliste des PNA graves** du fait de la grande variabilité du taux actuel de résistance.

**Une association C3G parentérale + amikacine est recommandée en première intention.**

Le taux de résistance aux C3G est de l'ordre de 5 % en population générale française.

Le bénéfice d'une bithérapie avec un aminoside à la phase initiale est ici incontestable. En effet, les aminosides sont rapidement bactéricides, ont une excellente diffusion intra-rénale, et une synergie avec les bêta-lactamines.

De surcroît ils permettent d'élargir le spectre, en particulier vis-à-vis des EBLSE, : ainsi, si à peine 10 % des *E. coli* producteurs de BLSE actuellement rencontrés en France restent sensibles au céfotaxime ou à la ceftriaxone, 90 % demeurent dans le spectre de l'amikacine et 60 % dans celui de la gentamicine. Ce bénéfice en faveur de l'amikacine justifie de privilégier cet aminoside pour toute PNA grave.

L'association C3G-amikacine ne permet pas toutefois de couvrir toutes les EBLSE. De plus, pour le traitement des infections les plus graves, l'efficacité des monothérapies d'aminosides reste débattue, avec différents arguments en faveur d'une bithérapie dont chaque composante est active sur la souche en cause [50-52].

**Quand prendre en compte la probabilité d'une infection à EBLSE et prescrire un carbapénème**

Une stratégie graduée selon la gravité est proposée [Accord professionnel].

Il est recommandé de prescrire une association carbapénème (imipénème ou meropénème) + amikacine dans les situations suivantes :

**1-sepsis grave ou nécessité d'un drainage interventionnel ou chirurgical avec antécédent de colonisation ou d'IU à EBLSE dans les 6 mois précédents**

**2-choc septique avec au moins un facteur de risque d'IU EBLSE :**

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
- antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- vie en établissement de long-séjour

L'extrême gravité du choc septique justifie, contrairement aux autres situations, de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque d'IU à EBLSE décrits dans la littérature.

Cette recommandation, qui donne pour la première fois en France une place aux carbapénèmes dans le

traitement de certaines formes d'infections communautaires, implique (a) une grande rigueur sur le respect des critères définissant le choc septique, et (b) un suivi étroit des pratiques afin d'être bien certain que la prescription restera limitée aux seules formes en relevant.

L'antibiothérapie probabiliste des PNA graves repose sur l'association **C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine (IV-C)** sauf dans les cas suivants :

- En cas d'antécédent de colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois : carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine (I-A)
- En cas de choc septique, avec au moins un facteur de risque d'IU à EBLSE : carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine
- En cas d'allergie aux C3G ou aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine.

**La réévaluation de l'antibiothérapie à 48h après réception de l'antibiogramme est indispensable**, afin de ne pas prolonger inutilement une antibiothérapie à large spectre si des alternatives à spectre plus étroit sont possibles (« désescalade »).

### **3.3.2. Traitement de relais par voie orale des PNA graves (après l'obtention de l'antibiogramme)**

#### **Infection par une bactérie autre qu'EBLSE**

Le traitement de relais par voie orale fait appel aux mêmes molécules que pour les PNA sans signe de gravité.

Les antibiotiques recommandés sont (par ordre alphabétique) :

- amoxicilline (à privilégier en cas de souche sensible),
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- TMP-SMX

#### **Infection par EBLSE**

Le traitement est le même que pour les PNA sans signe de gravité, avec adjonction d'un aminoside à la phase initiale.

### **3.3.3. Durée de traitement**

La durée de traitement des PNA graves est de 10 à 14 jours selon les études [53]. Il n'existe pas de données nouvelles depuis les recommandations de 2008 permettant de raccourcir cette durée.

En particulier, le traitement court de 7 jours par fluoroquinolone ne s'applique pas ici.

Il n'est pas nécessaire de prolonger cette durée en cas d'infection par une EBLSE (IV-C).

En revanche, une durée > 21 jours est à discuter dans certaines situations (abcès rénal par exemple) (IV-C).

**La durée de traitement d'une PNA grave est de 10 à 14 jours selon les études (II-B).  
Il n'est pas nécessaire de prolonger cette durée en cas d'infection par une EBLSE (IV-C).**

### **3.3.4. Suivi**

Une réévaluation clinique à 72 heures est indispensable.

Il est recommandé de ne pas réaliser systématiquement d'ECBU de contrôle sous et après traitement (II-B).

Un ECBU après l'arrêt du traitement peut cependant rester indiqué dans certaines circonstances, notamment PNA sur lithiase afin d'exclure une évolution vers une PNA chronique.

Une évolution défavorable sous traitement (notamment persistance de la fièvre après 72 h) fait poser

l'indication (IV-C) :

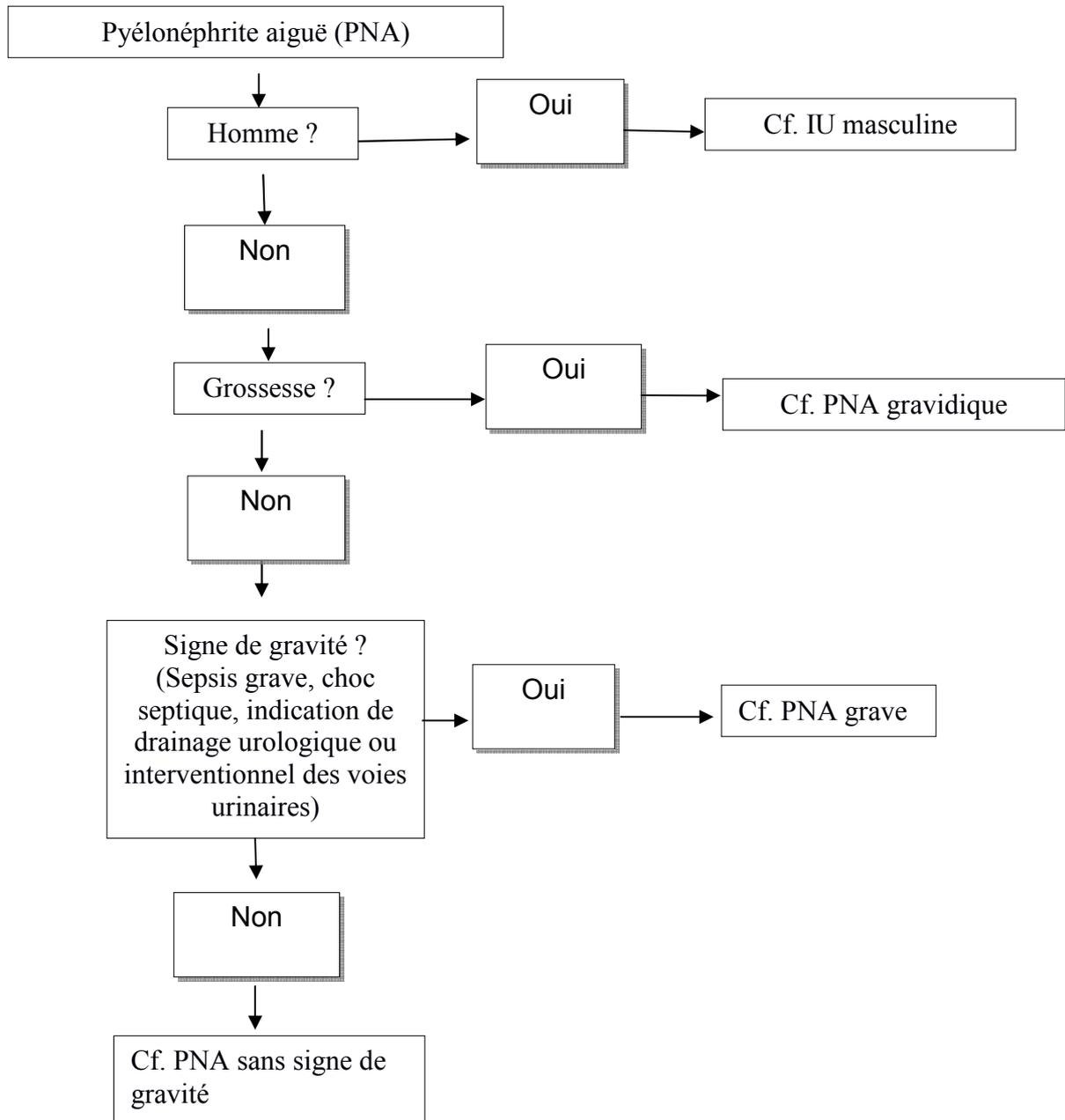
- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme
- d'une exploration radiologique par uroscanner (sauf contre-indication).

**Ce qui est nouveau :**

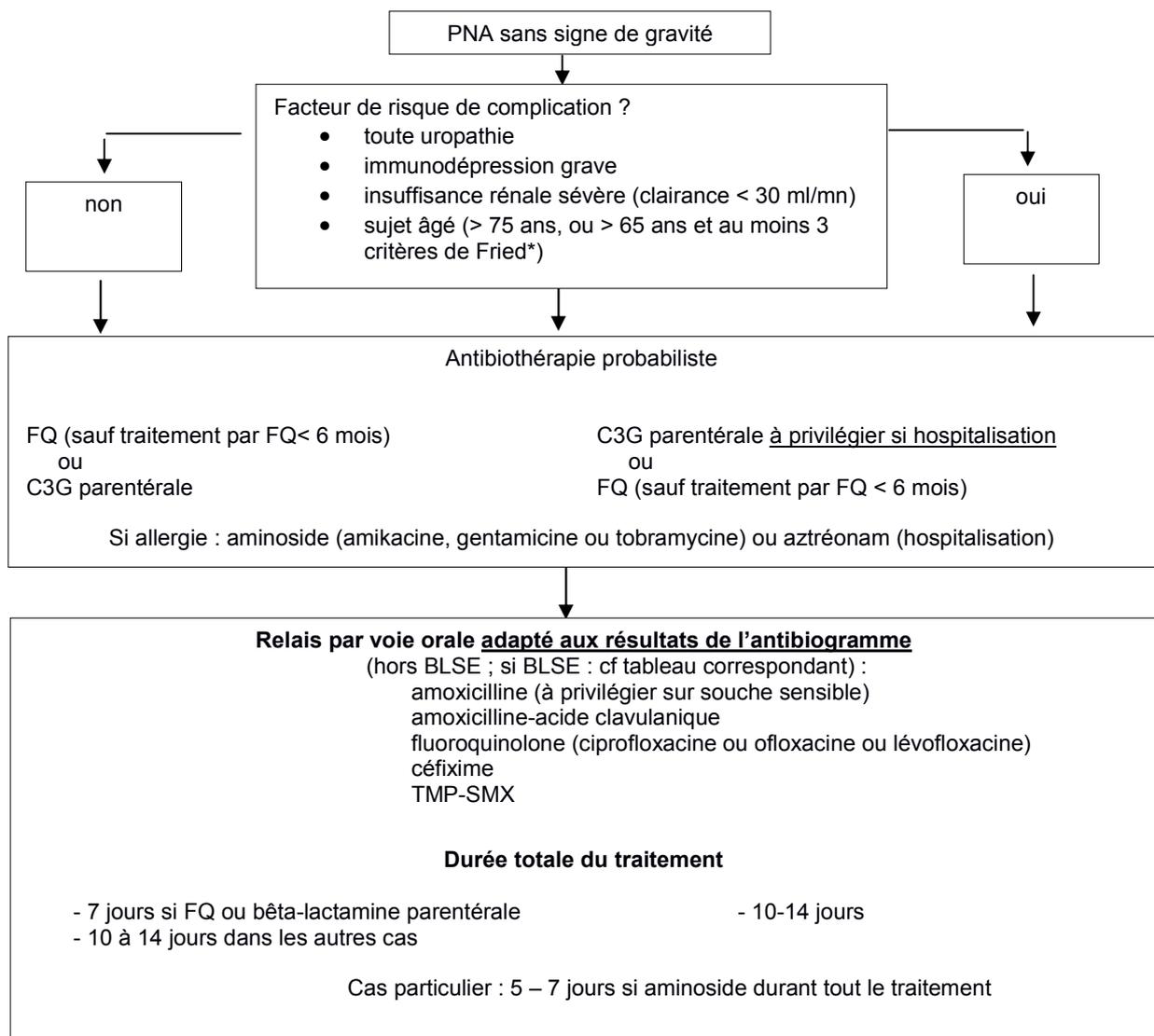
- le retrait des fluoroquinolones en traitement probabiliste de la PNA grave**
- la distinction entre le choc septique et les autres signes de gravité**
- les recommandations spécifiques de traitement en cas de PNA grave à EBLSE**
- le positionnement des carbapénèmes selon la gravité et le risque d'EBLSE**
- l'absence d'ECBU de contrôle systématique**

## Chapitre VII: Algorithmes

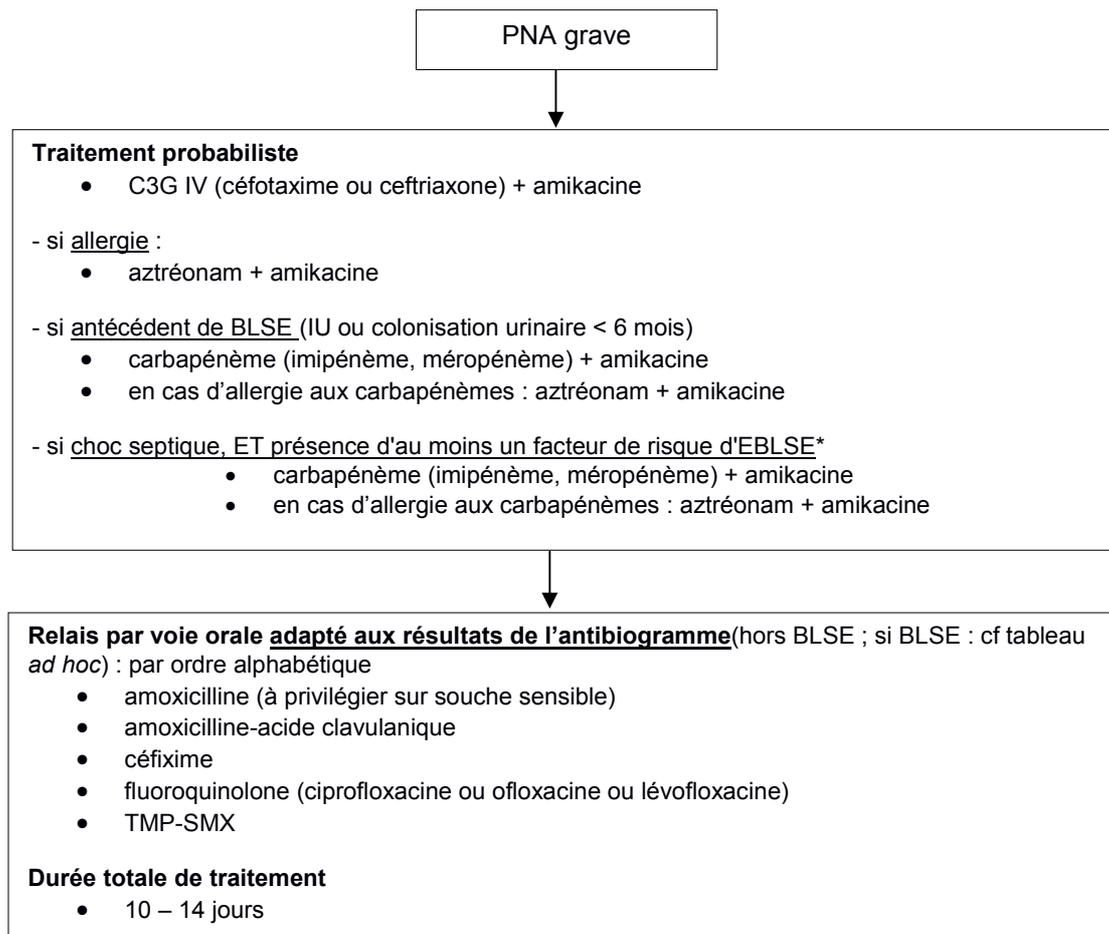
Algorithme 1 : Stratégie générale devant une pyélonéphrite aiguë



Algorithme 2 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité



Algorithme 3 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë grave



\* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

## Chapitre VII: Références

1. Piccoli GB, Consiglio V, Colla L, Mesiano P, Magnano A, Burdese M, et al. Antibiotic treatment for acute 'uncomplicated' or 'primary' pyelonephritis: a systematic, 'semantic revision'. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006 Aug;28 Suppl 1:S49–63.
2. Bléry M, Rocher L, Rondeau Y, Miquel A. Infection urinaire aiguë non tuberculeuse de l'adulte. *Journal de Radiologie*. 2000 Aug 3;81:1028–38.
3. Browne RFJ, Zwirewich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol*. 2004 Mar;14 Suppl 3(3):E168–83.
4. Craig WD, Wagner BJ, Travis MD. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiographics*. 2008 Jan;28(1):255–77.
5. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs Intravenous Ciprofloxacin in the Initial Empirical Management of Severe Pyelonephritis or Complicated Urinary Tract Infections. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 11;159(1):53–6.
6. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *The American Journal of Medicine*. 1988 Dec;85(6):793–8.
7. Sanchez M, Collvinent B, Miró O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2002 Jan;19(1):19–22.
8. Bergeron MG. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am*. 1995 May;79(3):619–49.
9. Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova M, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):e922–8.
10. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, et al. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to Reduce Renal Scarring: Data From the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008 Sep 1;122(3):486–90.
11. Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr*. 2012 Mar;171(3):565–70.
12. Piccoli GB, Colla L, Burdese M, Marcuccio C, Mezza E, Maass J, et al. Development of kidney scars after acute uncomplicated pyelonephritis: relationship with clinical, laboratory and imaging data at diagnosis. *World J Urol*. 2006 Feb;24(1):66–73.
13. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *Journal of Infection*. 2011 Feb 1;62(2):159–64.
14. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *European urology*. 2001. pp. 576–88.
15. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997 Sep;11(3):551–81.
16. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of Ciprofloxacin (7 Days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 Days) for Acute Uncomplicated Pyelonephritis in Women. *JAMA*. 2000 Mar 22;283(12):1583–8.
17. Blondeau JM. Clinical utility of the new fluoroquinolones for treating respiratory and urinary tract infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Feb;10(2):213–37.
18. Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clinical Therapeutics*. 2000 Jul;22(7):798–817.
19. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998 Jul;52(1):51–5.
20. Klimberg IW, Cox CE, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology*. 1998 Apr;51(4):610–5.
21. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériveau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M et al., and on behalf of the ATB-RAISIN network steering committee. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant

- bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 68 (2): 461-470.
22. ANSM, Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques, Novembre 2013.
23. Bocquet N, Sergent Alaoui A, Jais JP, Gajdos V, Guignon V, Lacour B, Chéron G. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):e269-75.
24. Gupta K1, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 1;52(5):e103-20.
25. Le Conte P, Simon N, Bourrier P, Merit JB, Lebrin P, Bonniex J, et al. Pyélonéphrite aiguë. Etude randomisée multicentrique en double insu comparant la ciprofloxacine à l'association ciprofloxacine et tobramycine. *Presse Med.* 2001 Jan 13;30(1):11-5.
26. Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E, et al. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(2):175-9.
27. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol.* 1996 Sep;46(3):183-6.
28. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ.* 1996 Feb 10;312(7027):338-45.
29. Afssaps. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine (mars 2011). Mar 21, 2011 pp. 1-16.
30. Albertazzi A, Bonadio M, Fusaroli M, Lotti T, Miano L, Salvia G, et al. Multicenter comparative study of aztreonam and gentamicin in the treatment of renal and urinary tract infections. *Chemotherapy.* 1989;35 Suppl 1:77-80.
31. Swabb EA, Jenkins SA, Muir JG. Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with urinary tract infections. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov;7 Suppl 4:S772-7.
32. Doernberg SB, Winston LG. Risk factors for acquisition of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *American Journal of Infection Control.* Elsevier; 2012 Mar;40(2):123-7.
33. Klausner HA, Brown P, Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin.* 2007 Nov;23(11):2637-45.
34. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008 Mar;8(3):159-66.
35. Circulaire n°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 4 décembre 2010 relative à la mise en oeuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).
36. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2793-803.
37. Cox CE. Intravenous cefoxitin sodium in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1978 Jul;4(B):193-5.
38. Pangon B, Bizet C, Buré A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, Gutmann L. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *J Infect Dis.* 1989 May;159(5):1005-6.
39. Lee CH, Chu C, Liu JW, Chen YS, Chiu CJ, Su LH. Collateral damage of flomoxef therapy: in vivo development of porin deficiency and acquisition of blaDHA-1 leading to ertapenem resistance in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Aug;60(2):410-3

40. Lepeule R, Ruppé E, Le P, Massias L, Chau F, Nucci A, et al. Cefoxitin as an alternative to carbapenems in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* harboring CTX-M-15-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1376-81.
41. Lye DC, Wijaya L, Chan J, Ten CP. Ertapenem for Treatment of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing and Multidrug-resistant Gram-negative Bacteraemia. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 2008 Nov 11;37:831–4.
42. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013 Feb 1;43(2):62–6.
43. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2628-31
44. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):484-90.
45. Raz R, Naber KG, Raizenberg C, Rohana Y, Unamba-Oparah I, Korfman G, et al. Ciprofloxacin 250 mg twice daily versus ofloxacin 200 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections in women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 May;19(5):327–31.
46. Frankenschmidt A, Naber KG, Bischoff W, Kullmann K. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1494–9.
47. Cox CE. Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *The American Journal of Medicine*. 1989 Nov 30;87(5A):157S–159S.
48. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OGP, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002 Sep;46(9):2895–900.
49. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Jun;53 Suppl 2:ii67–74.
50. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010 Sep;38(9):1773-85
51. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 May;54(5):1742-8.
52. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3590-6..
53. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, Jiang Q, Imbeault D, Woods GL, et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology*. 2002 Jul;60(1):16–22.

## VIII. INFECTIONS URINAIRES MASCULINES

Le présent texte traite des infections urinaires (IU) bactériennes aiguës communautaires de l'homme adulte : il s'agit d'infections symptomatiques datant de moins de 3 mois. Les prostatites chroniques ne sont pas abordées.

Du fait des particularités anatomiques de l'appareil uro-génital masculin et d'une épidémiologie plus diverse et associée à des taux de résistance accrus, les IU masculines ont longtemps été intégrées au seul cadre nosologique des prostatites aiguës (« Toute infection urinaire masculine doit être gérée comme une prostatite »). Du fait d'un manque de données, les recommandations étaient alors largement calquées sur celles des IU compliquées de la femme, et seules les modalités de traitement différaient.

Des données récentes de la littérature permettent désormais de considérer avec plus de précision la diversité des IU masculines et leurs spécificités, notamment en terme de présentation clinique et de diagnostic.

### 1. DIAGNOSTIC

#### 1.1. Diagnostic clinique

Dans la population générale, la prévalence des IU masculines aiguës est estimée entre 1,5 et 9% [1-7].

Le diagnostic est le plus souvent évoqué en raison de signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles) auxquelles peuvent s'ajouter des douleurs pelviennes (spontanées ou provoquées par le toucher rectal qui ne doit pas être appuyé), une rétention aiguë d'urines, et de la fièvre.

Une grande variabilité est observée dans la présentation clinique des IU masculines, de formes peu symptomatiques sans fièvre au sepsis avec signes de gravité.

Les séries hospitalières regroupent les formes les plus sévères au cours desquelles l'atteinte prostatique est probable (estimée >80% des cas), du fait de la présence de fièvre (30-80%), et *a fortiori* d'une rétention d'urines par obstruction sous-vésicale (25%), ou de douleurs pelviennes spontanées ou provoquées par le toucher rectal (50-60%) [8-12]. L'atteinte rénale est plus rare qu'au cours des IU de la femme, mais possible [12,13] (IV-C).

Deux publications à partir d'une série ambulatoire de 560 hommes adultes avec des signes fonctionnels urinaires rapportent un tableau clinique pauci-symptomatique (ni fièvre, ni rétention d'urine, ni douleur lombaire) chez 423 d'entre eux (76%) [14,15]. L'atteinte prostatique au cours de ces formes pauci-symptomatiques est incertaine, si bien que certains référentiels, et notamment les recommandations thérapeutiques européennes d'urologie évoquent le diagnostic d'«infection urinaire non compliquée» [16,17].

A l'heure actuelle, il n'existe pas de test diagnostique non invasif fiable permettant d'écartier une atteinte prostatique, facteur de risque d'échec des traitements antibiotiques et d'évolution vers une forme symptomatique chronique et invalidante [18,19]. Il est donc proposé de moduler la prise en charge initiale en fonction des signes cliniques. Cependant, les données de la littérature sont encore insuffisantes pour s'affranchir de la diffusion prostatique ou raccourcir les durées de traitement

#### 1.2. Diagnostic biologique

##### **1.2.1 Bandelette urinaire et ECBU**

Au cours des IU masculines, la détection de leucocytes et/ou de nitrites urinaires a une **forte valeur prédictive positive** (>85%) et conforte le diagnostic en présence de signes cliniques évocateurs [20-22] (II-B). Ces performances sont inverses de celles décrites pour les infections urinaires de la femme (forte valeur prédictive négative). La BU est une aide au diagnostic à la phase initiale de la prise en charge mais elle ne dispense pas de la réalisation d'un ECBU [Accord professionnel].

L'ECBU, prélevé avant toute antibiothérapie, doit systématiquement être réalisé (IV-C). L'ECBU apporte le diagnostic microbiologique dans 56 à 86% des cas [20,21,23].

Le seuil de bactériurie dans les prostatites aiguës est fixé à  $10^3$  UFC /ml (IV-C).

### **1.2.2. Hémocultures**

La réalisation d'hémocultures, prélevées avant toute antibiothérapie, n'est recommandée qu'en cas de fièvre. Positives dans 20% des cas, elles contribuent au diagnostic microbiologique pour environ 5% des patients dont l'ECBU n'est pas contributif [24,25] (IV-C).

### **1.2.3. Particularités microbiologiques des IU masculines**

Peu d'études ont été menées spécifiquement au cours des IU masculines communautaires. La répartition des espèces et la prévalence de la résistance semblent proches de celles décrites au cours des autres IU à risque de complication (IV-C) : prédominance des entérobactéries, mais avec une proportion moindre de *E. coli* (45 à 70%), et une plus grande diversité dans la répartition des espèces. Pour les IU masculines à *E. coli*, les taux de résistance aux fluoroquinolones sont très variables suivant la population étudiée se situant entre 5 et 20% pour les fluoroquinolones [11,26-27].

### **1.2.4. PSA**

Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) n'est pas recommandé pour le diagnostic initial des IU masculines [28] (IV-C).

L'élévation des PSA au cours des IU masculines est inconstante (dans 60% à 80% des cas), et peut persister jusqu'à trois mois après traitement. Lorsqu'un adénome ou un cancer de la prostate préexistant, les PSA peuvent être élevés sans que cela témoigne d'une infection prostatique [9,11, 28-30].

## **1.3. Imagerie initiale**

Une échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne est recommandée en urgence en présence d'une douleur lombaire, lorsqu'une rétention aiguë d'urines est suspectée, ou dans des contextes particuliers (antécédent de lithiase des voies urinaires, sepsis grave...) [22] [Accord professionnel]. L'échographie par voie endorectale est contre indiquée à la phase aiguë en raison de son caractère très douloureux.

Lorsque l'évolution est défavorable, définie par la persistance de la fièvre sans amélioration clinique, apparition de signes de gravité, après 72h de traitement antibiotique adapté, une imagerie est recommandée pour rechercher une complication et notamment un abcès prostatique ou une extension périprostatique, soit par IRM de la prostate soit par échographie par voieendo-rectale si elle possible, [Accord professionnel]. Le scanner est un examen moins performant par rapport à l'IRM pour l'examen de la prostate, mais présente un intérêt pour l'exploration du reste de l'appareil urinaire.

## **2. TRAITEMENT**

### **2.1. Hospitalisation ou traitement ambulatoire ?**

Une prise en charge hospitalière initiale est recommandée en cas de signes de gravité (sepsis grave ou choc septique, indication de drainage chirurgical ou interventionnel), de rétention aiguë d'urines, ou d'immunodépression grave. Elle peut parfois être indiquée au cas par cas s'il existe des facteurs de risque de complication surajoutés (âge avancé, uropathie, déficit immunitaire non grave, insuffisance rénale sévère avec clairance <30 ml/min).

Comme pour les PNA, certaines situations requièrent également une hospitalisation :

- forme hyperalgique,
- doute diagnostique,
- vomissements rendant impossible un traitement par voie orale,
- conditions socio-économiques défavorables,
- doutes concernant l'observance du traitement
- traitement par antibiotiques à prescription hospitalière (infection à EBLSE, polyallergie...).

Dans les autres situations, une prise en charge ambulatoire est possible (22,31) (IV-C).

### **2.2. Traitement médical**

Le traitement médical repose sur l'antibiothérapie. S'agissant d'une infection urinaire à risque de

complication, d'étiologies bactériennes plus diverses, et avec des taux de résistance accrus, il est proposé dans les formes pauci-symptomatiques d'attendre le résultat de l'ECBU pour débiter l'antibiothérapie, afin de traiter une infection documentée d'emblée (IV-C).

Dans les autres situations, une antibiothérapie probabiliste doit être instaurée dès les prélèvements bactériologiques réalisés (Algorithme 1).

### **2.2.1. Quels antibiotiques utiliser en traitement probabiliste et en traitement de relais ?**

A la phase initiale d'une infection aiguë, le contrôle du sepsis prime pour les formes les plus graves, Il est admis que l'importance de la réaction inflammatoire permet la diffusion des antibiotiques dans la prostate. Passée la phase aiguë, les caractéristiques physiologiques (pH acide, capillaires non fenêtrés) de la prostate limitent la diffusion des antibiotiques à leur fraction non ionisée liposoluble. Si bien que le nombre de molécules à diffusion prostatique est restreint [32].

#### **Traitement probabiliste**

##### **IU masculine fébrile, ou avec rétention aiguë d'urine, ou avec immunodépression grave**

En raison du caractère très symptomatique, ou d'un terrain à risque accru de complication, l'antibiothérapie probabiliste doit être débutée dès les prélèvements réalisés (ECBU, hémocultures).

L'antibiothérapie probabiliste recommandée est similaire à celle des PNA (IV-C) :

- dans la majorité des cas, identique aux PNA à risque de complication
- en cas de sepsis grave, choc septique, indication de drainage urologique ou interventionnel : identique aux PNA graves

##### **IU masculine sans fièvre ni rétention aiguë d'urine, ni immunodépression grave**

**Le traitement antibiotique est à différer autant que possible jusqu'au résultat de l'ECBU, pour un traitement documenté d'emblée [33] [Accord professionnel].**

Lorsque le traitement antibiotique ne peut être différé, en raison par exemple d'une mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires, l'antibiothérapie peut être probabiliste, débutée sitôt l'ECBU réalisé. Les modalités sont similaires à celles des PNA à risque de complication sans signe de gravité (IV-C).

#### **Traitement documenté**

##### **Fluoroquinolones**

La ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine (par ordre alphabétique) sont les antibiotiques de référence pour le traitement des IU masculines (II-B):

- par rapport au plasma, leur concentration est supérieure dans l'urine et le parenchyme prostatique, équivalente dans le liquide séminal, et de 40 à 70% dans les sécrétions prostatiques [32,34-37] ;
- des données cliniques d'efficacité portant sur une série de prostatites aiguës et plusieurs séries d'infections chroniques sont disponibles [38-43].

De ce fait, à la différence des IU de la femme, les fluoroquinolones sont à privilégier pour le traitement des IU masculines documentées à bactérie sensible, même lorsque d'autres molécules à spectre plus étroit sont disponibles.

- **Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Le TMP-SMX est une alternative aux fluoroquinolones pour le traitement des IU masculines à germe sensible (IV-C) :

- par rapport au plasma, les concentrations dans le parenchyme prostatique du TMP sont élevées (>100%); dans les autres compartiments (urines, liquide séminal, sécrétions prostatiques) et pour le SMX, les

concentrations sont de l'ordre de 30% [37,44-48] ;  
- en revanche, les données cliniques d'efficacité sont moins nombreuses [2,49].

**Les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine) sont le traitement de 1ère intention des IU masculines documentées à souche sensible (II-B).  
L'alternative, en l'absence de résistance, est le TMP-SMX (IV-C).**

- **Autres molécules / Infections documentées à EBLSE**

Il n'existe pas d'étude clinique permettant d'établir de recommandations thérapeutiques spécifiques pour d'autres familles antibiotiques. Lorsque les fluoroquinolones ou le TMP-SMX ne peuvent être utilisés (contre-indication, résistance), la diffusion prostatique est un des critères de choix parmi les molécules actives à l'antibiogramme.

Les ratios de concentration prostate/sérum décrits dans la littérature à partir de données cliniques ou expérimentales sont les suivants : amoxicilline (75%), aztréonam (25%), pivmécillinam (50%), céfotaxime (50%), amikacine (25%), fosfomycine (50%), doxycycline (50%), clindamycine (100%), azithromycine (500%) [37,50-52]. L'analyse de cas cliniques ou de petites séries peut également aider au choix, y compris pour des molécules dont la diffusion prostatique n'est pas connue [53-55].

La diffusion prostatique du céfixime n'est pas suffisante pour le proposer en traitement de relais en cas de souche sensible aux C3G. De même, l'amoxicilline - acide clavulanique, la fosfomycine-trométamol et la nitrofurantoïne n'ont pas de place pour le traitement des IU masculines en l'état actuel des connaissances.

**Le céfixime, l'amoxicilline – acide clavulanique, la fosfomycine-trométamol, la nitrofurantoïne n'ont pas de place dans le traitement des IU masculines en relais ou en traitement probabiliste.**

Dans le cas particulier des IU masculines documentées à EBLSE, le traitement de relais est le même que pour les PNA, à l'exception de l'amoxicilline-acide clavulanique, car les données sur la diffusion prostatique de l'acide-clavulanique sont insuffisantes pour le proposer.

Concernant la témocilline, il existe peu de données publiées sur son efficacité dans les IU masculines. Par analogie avec les autres beta-lactamines parentérales, il est plausible que la témocilline soit efficace, d'autant plus que la diffusion dans la prostate est correcte. En l'état actuel des connaissances, il convient toutefois de réserver la témocilline aux IU masculines sans alternative.

### **2.2.2. Durée du traitement antibiotique**

Les principaux risques d'échec thérapeutique dans la prostatite aiguë bactérienne sont la rechute et le passage à la chronicité [18,19]. Ces risques peuvent être liés à une insuffisance de durée du traitement de la phase aiguë, ou à l'absence de correction d'un trouble urologique sous-jacent [13] (IV-C).

Dans les séries rétrospectives et les référentiels, les durées de traitement sont très variables, de sept jours à plus de six semaines [2, 11, 16, 17, 30, 56].

Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur la durée du traitement des IU masculines. Une seule étude comparative prospective est publiée à ce jour [43]. Cette étude était menée en milieu hospitalier chez des patients dont l'atteinte prostatique était démontrée. Elle comparait deux et quatre semaines de traitement par ciprofloxacine. Deux semaines après la fin du traitement, les taux de succès microbiologique (respectivement 89 et 97%) et clinique (respectivement 92 et 97%) étaient comparables. Trois, six et douze mois après la fin du traitement, le taux d'échec microbiologique était supérieur parmi les patients traités deux semaines, groupe dans lequel la proportion de patients nécessitant le traitement chirurgical d'une uropathie était plus importante. Ces résultats sont donc difficiles à interpréter. La deuxième étude, épidémiologique, rétrospective, a été menée chez des patients ambulatoires. Le critère diagnostique d'infection urinaire et/ou de rechute était alors un codage d'infection urinaire et la prescription d'antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, des bêta-lactamines, ou de TMP-SMX. Cette étude ne retrouvait pas de différence dans les taux d'efficacité selon que les patients étaient traités plus ou moins de sept jours [57]. Une étude multicentrique française, randomisée contre placebo est en cours, dont l'objectif est de comparer 14 et 21 jours de fluoroquinolones pour le traitement des infections urinaires masculines à bactéries sensibles (Essai Proshort).

Aucune donnée ne permet à ce jour de moduler la durée de traitement en fonction de la présentation clinique initiale [14]. Dans l'attente d'études portant sur la durée de traitement des IU masculines :

**Une durée de traitement minimale de 14 jours est recommandée pour les infections traitées par fluoroquinolones ou par TMP-SMX même chez les patients pauci-symptomatiques (IV-C).**  
**Une durée de traitement d'au moins trois semaines doit être discutée [Accord professionnel]:**  
**- en cas de trouble urinaire du bas appareil sous-jacent ou ne régressant pas sous traitement antibiotique ;**  
**- lorsque d'autres facteurs de risque de complication sont associés (lithiase des voies urinaires, immunodépression...)**  
**- lorsque le traitement fait appel à d'autres molécules que les fluoroquinolones ou le TMP-SMX.**

### **2.3. Traitement urologique**

En présence d'une rétention aiguë d'urine, le drainage des urines est impératif. Il peut être réalisé par cathétérisme sus-pubien ou par voie urétrale sous réserve du respect des recommandations de bonne pratique [58] (IV-C).

Le drainage des urines par cathétérisme urétral à la phase aiguë d'une IU masculine a longtemps été contre-indiqué, par crainte d'induire une bactériémie ou de favoriser la constitution d'un abcès prostatique. Ces craintes ne sont supportées par aucune donnée de la littérature et plusieurs séries ne rapportent pas d'incidence accrue de complications chez des patients dont les urines ont été drainées en phase aiguë d'IU par cathétérisme urétral [11,23].

En présence d'un abcès prostatique, le traitement antibiotique est à lui seul le plus souvent efficace. Le drainage chirurgical est à discuter en cas d'évolution défavorable malgré une antibiothérapie adaptée.

### **2.4. Bilan ultérieur**

En cas d'évolution favorable, il est recommandé de ne pas effectuer d'ECBU de contrôle systématique, ni sous traitement, ni à distance de la fin du traitement, puisqu'une colonisation persistante ne serait pas traitée [Accord professionnel].

Un ECBU sous traitement antibiotique doit être effectué en cas d'évolution défavorable (persistance de la fièvre au-delà de 72 h malgré une antibiothérapie adaptée) [Accord professionnel].

L'IU masculine aiguë peut-être le mode de révélation d'un trouble urinaire du bas appareil jusqu'à 30% des cas, et notamment, chez l'homme de plus de 50 ans, d'un cancer de la prostate [13,59].

Lors d'un premier épisode d'IU masculine aiguë, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent être détaillés et chercher à mettre en évidence une anomalie anatomique et/ou fonctionnelle des voies urinaires (notamment vésico-prostatique) : pollakiurie, miction impérieuse, diminution de la force du jet, nycturie, dysurie, ou anomalie au toucher rectal (IV-C).

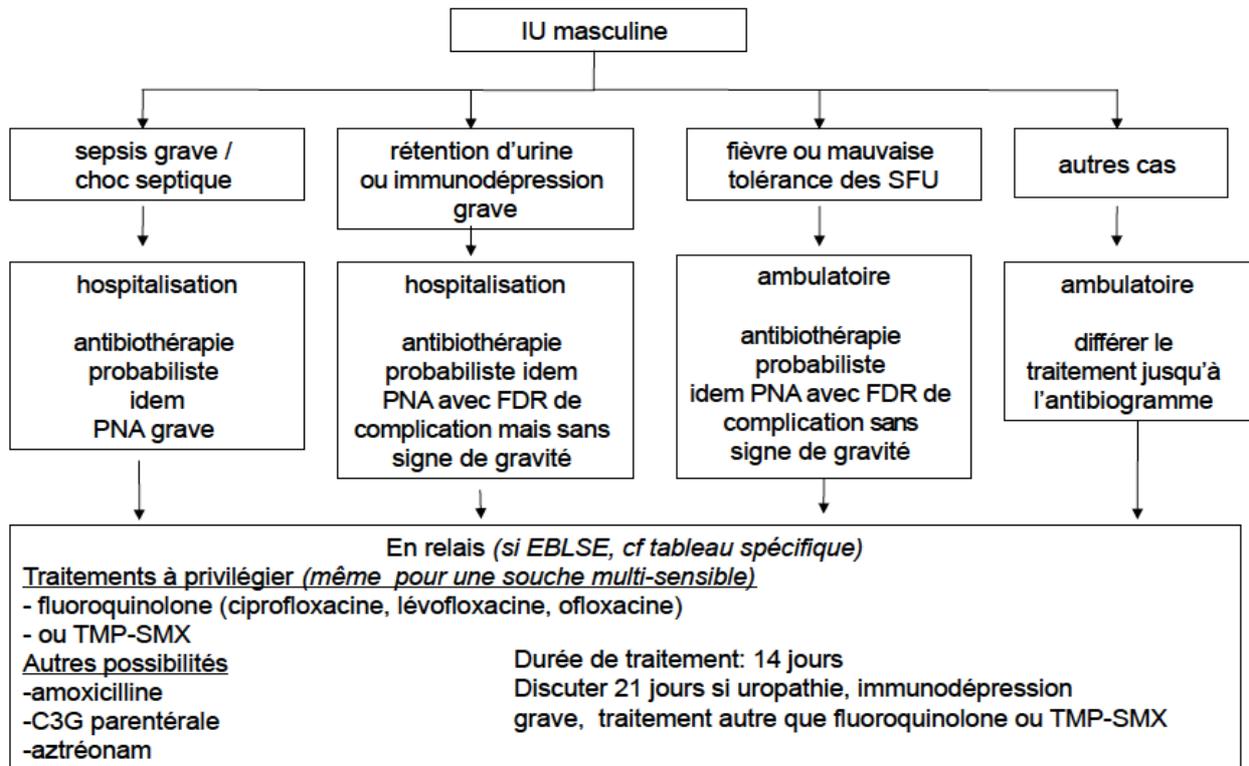
Dès le deuxième épisode, ou si une anomalie des voies urinaires est suspectée (et notamment après 50 ans), une échographie des voies urinaires avec quantification du résidu post-mictionnel, une consultation d'urologie, et selon les cas une débimétrie urinaire sont recommandées [13] [Accord professionnel].

#### **Ce qui est nouveau :**

- la place de la bandelette urinaire dans le diagnostic.**
- le traitement différé des IU masculines pauci-symptomatiques.**
- la précision des critères d'hospitalisation.**
- les recommandations spécifiques de traitement en cas d'IU masculine à EBLSE.**
- l'absence d'ECBU de contrôle systématique.**
- les recommandations d'explorations urologiques complémentaires.**

## Chapitre VIII : Algorithmes

Algorithme 1: Prise en charge d'une infection urinaire masculine



## Chapitre VIII : Références :

1. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Urinary tract infection in men. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jul;42(7):360–6.
2. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 14;173(1):62–8.
3. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis*. 1985;17(3):277–83.
4. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *The Journal of Urology*. 1998 Apr;159(4):1224–8.
5. Krieger JN, Lee SWH, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31 Suppl 1:S85–90.
6. Cornia PB, Takahashi TA, Lipsky BA. The microbiology of bacteriuria in men: a 5-year study at a Veterans' Affairs hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2006 Sep;56(1):25–30.
7. Griebing TL. Urologic diseases in america project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *The Journal of Urology*. 2005 Apr;173(4):1288–94.
8. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22:89–93.
9. Ulleryd, Zackrisson, Aus, Bergdahl, Hugosson, Sandberg. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int*. 2001 Dec 25;84(4):470–4.
10. Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol*. 2005 Dec 31;24(1):45–50.
11. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis*. 2008;8:12.
12. Velasco M, Mateos JJ, Martinez JA, Moreno-Martinez A, Horcajada JP, Barranco M, et al. Accurate topographical diagnosis of urinary tract infection in male patients with 111indium-labelled leukocyte scintigraphy. *European Journal of Internal Medicine*. 2004 Jun;15(3):157–61.
13. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU Int*. 2001 Jul;88(1):15–20.
14. Heijer den CDJ, Penders J, Donker GA, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The Importance of Gender-Stratified Antibiotic Resistance Surveillance of Unselected Uropathogens: A Dutch Nationwide Extramural Surveillance Study. *Thumbikat P, editor. PLoS ONE*. 2013 Mar 29;8(3):e60497.
15. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology*. 2010 Aug;76(2):336–40.
16. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 2013. 1 p.
17. Grabe M, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on Urological Infections [Internet]. 2010 Update. 2010 [cited 2012 Jan 20]. Available from: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>
18. Daniels NA, Link CL, Barry MJ, McKinlay JB. Association between past urinary tract infections and current symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Natl Med Assoc*. 2007 May;99(5):509–16.
19. Yoon Il B, Kim S, Han D-S, Ha U-S, Lee S-J, Kim HW, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*. 2012;18(4):444–50.
20. Koeijers JJ, Kessels AGH, Nys S, Bartelds A, Donker G, Stobberingh EE, et al. Evaluation of the Nitrite and Leukocyte Esterase Activity Tests for the Diagnosis of Acute Symptomatic Urinary Tract Infection in Men. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):894–6.
21. Etienne M, Pestel-Caron M, Chavanet P, Caron F. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15;46(6):951–3; authorreply953.

22. Bruyère F, Ruimy JA, Bernard L, Elfassi R, Boyer O, Amann F, et al. Value of provoked or spontaneous flank pain in men with febrile urinary tract infections. *Antibiotics*. 2014 Mar 31;(3):1–9.
23. Auzanneau C, Manunta A, Vincendeau S, Patard, JJ, Guillé F, Lobel B. Prise en charge d'une prostatite aiguë: à propos de 100 cas. *Prog Urol*. 2005;15:40–4.
24. Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol*. 2010 May;48(5):1935–8.
25. Smithson A, Chico C, Sanchez M, Netto C, Bastida MT, Etienne M, et al. Blood cultures for men with febrile urinary tract infection. *J Clin Microbiol*. 2010 Jul;48(7):2662; authorreply2662–3.
26. Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker MEA, Monen JC, Muilwijk J, de Greeff SC, et al. Recommendations for the Empirical Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Using Surveillance Data on Antimicrobial Resistance in the Netherlands. *PLoS ONE*. 2014 Jan 28;9(1):e86634.
27. Nagy V, Kubej DA. Acute Bacterial Prostatitis in Humans: Current Microbiological Spectrum, Sensitivity to Antibiotics and Clinical Findings. *Urol Int*. 2012;89(4):445–50.
28. Bruyère F, Amine Lakmichi M. [PSA interest and prostatitis: literature review]. *Prog Urol*. 2013 Dec;23(16):1377–81.
29. Zackrisson B, Ulleryd P, Aus G, Lilja H, Sandberg T, Hugosson J. Evolution of free, complexed, and total serum prostate-specific antigen and their ratios during 1 year of follow-up of men with febrile urinary tract infection. *Urology*. 2003 Aug;62(2):278–81.
30. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):93–6.
31. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology*. 2010 Aug;76(2):336–40.
32. Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy: rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia*. 2003;35:331–335PB–.
33. Heijer den CDJ, van Dongen MCJM, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract*. 2012 Nov;62(604):e780–6.
34. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003 Dec;49(6):269–79.
35. Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M, North D, Gombert M, Oefelein M, et al. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Aug;44(8):2046–51.
36. Hurtado FK, Weber B, Derendorf H, Hochhaus G, Dalla Costa T. Population pharmacokinetic modeling of the unbound levofloxacin concentrations in rat plasma and prostate tissue measured by microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Feb;58(2):678–86.
37. Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1 p.
38. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Mar;14(2):143–9.
39. Naber KG, European Lomefloxacin Prostatitis Study Group. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jul;20(1):18–27.
40. Wagenlehner FME, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect*. 2006 May;12 Suppl 3:67–80.
41. Wagenlehner FM, Naber KG. Antimicrobial treatment of prostatitis. Expert review of anti-infective therapy. 2003 Aug;1(2):275–82.
42. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology*. 2003 Sep;62(3):537–41.
43. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 Weeks in the Treatment of Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Randomized Trial with a 1 Year Follow-up. *Scand J Infect Dis*. 2003 Jan

1;35(1):34–9.

44. Dabhoiwala NF, Bye A, Claridge M. A study of concentrations of trimethoprim-sulphamethoxazole in the human prostate gland. *Br J Urol.* 1976 Feb;48(1):77–81.
45. Reeves DS, Wilkinson PJ. The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulphonamide combinations, including penetration into body tissues. *Infection.* 1979;7 Suppl 4:S330–41.
46. Stevens RC, Laizure SC, Williams CL, Stein DS. Pharmacokinetics and adverse effects of 20-mg/kg/day trimethoprim and 100-mg/kg/day sulfamethoxazole in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Sep;35(9):1884–90.
47. Seppänen J, Ylitalo P, Julkunen R, Räisänen S, Masar SE. Pharmacokinetics and clinical experiences of the combination sulfadiazine-trimethoprim in the short-term treatment of acute urinary tract infections. *Ann Clin Res.* 1980;(25):39–45.
48. Madsen PO, Kjaer TB, Baumüller A. Prostatic tissue and fluid concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole: experimental and clinical studies. *Urology.* 1976 Aug;8(2):129–32.
49. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1986;48:48–53.
50. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of Antimicrobial Agents into the Prostate. *Chemotherapy.* 2003;49(6):269–79.
51. Jeppesen N, Frimodt-Møller C. Serum concentrations and penetration into prostate of mecillinam and ampicillin. *Curr Med Res Opin.* 1984;9(3):213–8.
52. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug-Resistant Gram-Negative Prostatitis? *Clinical Infectious Diseases.* 2013 Oct 28.
53. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C, et al. Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. *Médecine et Maladies Infectieuses.*; 2012 Sep 1;42(9):440–3.
54. Özden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, et al. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology.* 2009 Jul;74(1):119–23.
55. Boyer M, Bignon A, Dessein R, Faure K, Guery B, Kipnis E. Céfoxitine et BLSE. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2012 Mar 1;42(3):126–8.
56. Prostatitis. *Sanford Guide to Antimicrobial Chemotherapy.*
57. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary Tract Infection in Male Veterans. *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 14;173(1):62.
58. Bruyère F, D'Arcier BF. Rétention aiguë d'urine sur prostatite aiguë : sonde vésicale ou cathéter sus-pubien ? *Progrès en Urologie - FMC.* 2009 Dec;19(4):F123–5.
59. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002 Jul;60(1):78–83.

## IX. INFECTIONS URINAIRES AU COURS DE LA GROSSESSE

### 1. INTRODUCTION

L'infection urinaire (IU) peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et pour le fœtus. Elle peut se manifester sous trois formes: colonisation urinaire gravidique (aussi appelée bactériurie asymptomatique), cystite aiguë gravidique et pyélonéphrite aiguë (PNA) gravidique.

Chez la femme enceinte, toute IU est par définition à risque de complication.

Les études chez la femme enceinte sont peu nombreuses et de qualité méthodologique parfois discutable, aussi certains choix reposent-ils sur les données de la population des femmes en âge de procréer. A efficacité et tolérance materno-fœtale comparables, les molécules ayant le spectre le plus étroit et le moindre impact sur le microbiote intestinal de la mère seront privilégiées.

#### 1.1. Facteurs favorisants

Différents facteurs favorisants ont été individualisés(6-9):

- des modifications anatomiques, dont une compression directe de l'appareil urinaire par l'utérus gravide, en particulier du côté droit (par dextro-rotation de l'utérus). La dilatation physiologique des cavités pyélocalicielles débute dès le premier trimestre et augmente de façon progressive jusqu'au troisième trimestre. Au fur et à mesure du développement de l'utérus, la vessie prend une position plus abdominale que pelvienne provoquant une dysurie, tandis que l'étirement des uretères favorise le reflux vésico-urétéral.
- des modifications hormonales. La progestérone aurait une action myorelaxante, favorisant une stase urétérale et une augmentation de la capacité vésicale.
- des modifications des propriétés physico-chimiques des urines. L'activité bactéricide des urines pourrait être diminuée par la dilution des urines et l'augmentation de leur pH.
- une immunodépression physiologique favorisant la présence de bactéries dans l'appareil urinaire (10).

Les facteurs de risque de colonisation urinaire gravidique sont les antécédents d'IU, l'activité sexuelle ainsi qu'un bas niveau socio-économique (11). En revanche, d'autres facteurs décrits dans des études anciennes présentant des biais méthodologiques ne sont pas retrouvés dans les études plus récentes en analyse multivariée : il s'agit de l'âge, de l'âge gestationnel et de la multiparité (11-13).

Les facteurs de risque de PNA gravidique, ou d'IU requérant une hospitalisation en cours de grossesse sont l'antécédent d'IU, le jeune âge maternel, la nulliparité, ainsi qu'un bas niveau socio-économique (faibles revenus, faible niveau d'études, absence de conjoint, début tardif de suivi de grossesse) (14-16). Ces derniers paramètres suggèrent qu'un suivi de grossesse insuffisant favoriserait l'évolution vers la PNA de colonisations urinaires gravidiques non traitées.

#### 1.2. Epidémiologie microbienne

Les données d'épidémiologie microbienne (espèces et antibio-résistance) sont essentielles pour guider le traitement probabiliste des cystites et des PNA. Pour la colonisation urinaire, le traitement est documenté d'emblée, puisque le diagnostic n'est posé qu'après le résultat de l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

Les données proviennent principalement d'études sur la colonisation gravidique, dont l'épidémiologie microbienne est comparable à celle des IU chez la jeune femme en dehors de la grossesse. Les entérobactéries prédominent : *E. coli* est majoritaire devant d'autres entérobactéries (*Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp) et *Staphylococcus saprophyticus*(12,13,17-28).

La prévalence des résistances de *E. coli* est comparable à celle observée chez les femmes jeunes hors de la grossesse, en particulier pour la résistance aux quinolones et la prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE).

L'épidémiologie microbienne des IU gravidiques et les données de prévalence des résistances de *E. coli* chez la femme enceinte sont comparables à celles observées chez les femmes jeunes hors de la grossesse.

## **2. COLONISATION URINAIRE GRAVIDIQUE (= bactériurie asymptomatique)**

La prévalence de la colonisation urinaire pendant la grossesse se situe entre 2 et 10 % (29). Contrairement à ce qui est constaté chez la femme en dehors de la grossesse, cette colonisation persiste en l'absence de traitement.

### **2.1. Conséquences materno-fœtales**

Depuis les premiers travaux de Kass (30), il est admis que 20 à 40 % des colonisations urinaires gravidiques se compliquent d'une PNA. Il est prouvé que le traitement systématique des colonisations urinaires gravidiques entraîne une diminution du risque d'évolution vers une PNA gravidique (6,29,31).

En revanche, les liens entre la colonisation urinaire gravidique et la prématurité font l'objet de controverses depuis les années 60. Selon différents auteurs, la prise en charge des colonisations urinaires ne diminuerait pas l'incidence de la prématurité (32,33). La colonisation urinaire gravidique pourrait toutefois constituer un des facteurs dans le déterminisme complexe de la prématurité, ce qui ne signifie pas qu'elle entraîne par elle-même cette complication (6,34).

Les autres conséquences obstétricales décrites dans des études plus anciennes, en particulier l'association des colonisations ou IU gravidiques à un faible poids de naissance, sont d'interprétation délicate : en effet, l'âge gestationnel à la naissance n'était pas toujours pris en compte.

La colonisation urinaire gravidique est un facteur de risque de PNA (A-I).

### **2.2. Dépistage et diagnostic biologique**

#### **2.2.1. Dépistage par bandelette urinaire (BU)**

Le dépistage des colonisations urinaires par la réalisation d'une BU est un sujet controversé, les études retrouvant une grande variabilité de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) de cet examen au cours de la grossesse (tableau 1).

Les recommandations françaises considèrent que la bonne VPN des BU associant leucocytes et nitrites permet de les recommander pour le dépistage de la colonisation urinaire pendant la grossesse, notamment chez les femmes sans facteur de risque d'IU, un ECBU n'étant réalisé qu'en cas de positivité (leucocytes ou nitrites positifs) (35). Il n'existe pas en 2015 de donnée nouvelle justifiant de modifier cette recommandation.

**Tableau 1** : performances de la bandelette urinaire pour le dépistage de la colonisation urinaire gravidique, d'après (19,21,36-44)

<b>Leucocytes seuls</b>	%
Sensibilité	60-70
Spécificité	96
Valeur prédictive positive	28-98
Valeur prédictive négative	<b>90-99</b>
<b>Nitrites seuls</b>	
Sensibilité	50-60
Spécificité	98-99
Valeur prédictive positive	75-82
Valeur prédictive négative	<b>82-98</b>
<b>Combinés</b>	
Sensibilité	38-80
Spécificité	85-100
Valeur prédictive positive	46-100
Valeur prédictive négative	<b>79-94</b>

La bandelette urinaire est l'examen généralement recommandé pour le dépistage de la colonisation urinaire gravidique (II-B).

## **2.2.2. ECBU**

L'ECBU est l'examen de référence pour le diagnostic de la colonisation urinaire gravidique (45,46). Il permet également la réalisation d'un antibiogramme. Il doit être réalisé conformément aux bonnes pratiques.

Selon les dernières recommandations américaines (45) et européennes (46), une colonisation urinaire est définie comme la présence, sur 2 cultures consécutives (réalisées à 1 ou 2 semaines d'intervalle), de la même bactérie à un seuil  $\geq 10^5$  UFC/ml. Afin de bien distinguer chez ces patientes asymptomatiques les colonisations vraies des contaminations dues à un prélèvement de mauvaise qualité, le seuil retenu est volontairement plus élevé que celui définissant l'IU chez les patientes symptomatiques (seuil qui varie entre  $10^3$  et  $10^4$  UFC/ml selon la bactérie en cause).

La Haute Autorité de Santé (HAS) indique que, pour des questions de faisabilité, un seul prélèvement est accepté pour détecter une colonisation urinaire (35).

L'ECBU est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de colonisation urinaire gravidique, avec un seuil de bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/ml (II-B)

## **2.3. Faut-il dépister systématiquement la colonisation urinaire gravidique ?**

### **2.3.1. Population générale**

Dans les recommandations de la HAS de mai 2007, le dépistage d'une colonisation urinaire par BU est recommandé chez toutes les femmes enceintes aux consultations des 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois. Si celle-ci est positive (leucocytes ou nitrites positifs) un ECBU doit être réalisé (35). Il n'existe pas en 2015 de donnée nouvelle justifiant de modifier cette recommandation.

### **2.3.2. Femmes enceintes à risque d'infection urinaire**

Les patientes à haut risque d'IU gravidique doivent être identifiées. Il s'agit des femmes ayant:

- une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle (uropathie malformative, troubles mictionnels)
- un diabète,
- des antécédents de cystite aiguë récidivante,

Selon la HAS, un ECBU est recommandé à la première consultation de début de grossesse, ainsi qu'aux consultations des 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois chez ces patientes (35).

Certains auteurs ont proposé un dépistage une fois par semaine par BU. Au vu des études existantes, l'intérêt d'un autodiagnostic systématique hebdomadaire des IU n'a pas été démontré chez la femme enceinte à risque (47).

Dans la population générale, le dépistage de la colonisation urinaire gravidique est effectué par la BU. Si la BU est positive (leucocytes ou nitrites positifs), une confirmation par un ECBU est requise. Pour les femmes à haut risque d'IU (uropathie sous-jacente, diabète, antécédent de cystite aiguë récidivante), le dépistage de la colonisation urinaire gravidique est effectué d'emblée par ECBU (II-B).

## **2.4. Faut-il traiter la colonisation urinaire gravidique ?**

La nécessité du traitement des colonisations urinaires gravidiques est consensuelle. En effet, le risque de PNA gravidique justifie à lui seul le traitement des colonisations urinaires chez toutes les femmes enceintes (48,49).

L'efficacité du traitement antibiotique pour éradiquer une colonisation urinaire a été montrée dans une méta-analyse (14 études contrôlées randomisées, dont 11 anciennes) (48). Si les auteurs de cette méta-analyse critiquent la faible qualité méthodologique d'un grand nombre d'études, ils concluent néanmoins que les résultats sont suffisamment significatifs pour être pris en compte. Ces études montrent également que le risque de PNA gravidique est significativement diminué par le traitement de la colonisation urinaire.

La bactériurie à streptocoque du groupe B (SGB) est le reflet d'une forte colonisation vaginale, et n'est associée à l'isolement de SGB à la ponction sus-pubienne que dans 60% des cas (50). De plus, la recolonisation après traitement est fréquente (25 à 30%). La question du bénéfice du traitement de la colonisation à SGB se pose donc

L'incidence exacte des PNA à streptocoque B (SGB) au cours de la grossesse n'est pas connue. En effet, les données de surveillance des infections invasives à SGB américaines, de 1999 à 2005, colligeant 14 573 cas dont 409 femmes enceintes ne mentionnent pas de PNA parmi les 31% de patientes avec bactériémie sans infection gynécologique. Cependant, il est possible que l'ECBU n'ait pas été réalisé systématiquement (51). Deux études plaident en faveur de l'existence de PNA à SGB chez la femme enceinte : Hill et al. retrouvent 11,6% de PNA à cocci à GRAM positif dont « une majorité » de SGB parmi 440 patientes (52), tandis que dans une autre étude portant sur 1887 patientes les streptocoques (toutes espèces confondues) représentent 21,4% des bactéries responsables de PNA pendant la grossesse (16).

D'autre part, deux études retrouvent une association entre colonisation urinaire à SGB et issue de grossesse défavorable. Parmi 2745 femmes enceintes, dont 69 avec colonisation urinaire à SGB, l'incidence de rupture prématurée des membranes était de 35% dans le groupe avec colonisation à SGB contre 15% dans le groupe sans colonisation (significativité statistique non précisée) (53). Une autre étude a comparé l'issue de grossesse chez des femmes enceintes avec colonisation urinaire à SGB  $> 10^5$  UFC/ml (N=2270), colonisation vaginale à SGB (N=3009) et absence de colonisation (N=213123). La présence d'une colonisation urinaire à SGB était significativement associée à la menace d'accouchement prématuré (OR 1,5), l'accouchement prématuré  $< 37$  semaines (OR 2,1), la rupture prématurée des membranes (OR 1,4), la fièvre puerpérale (OR 3,1) et la chorio-amnionite (OR 4,6) (54).

Une seule étude a évalué le bénéfice du traitement des colonisations urinaires à SGB au cours de la grossesse : 37 patientes ont reçu de la pénicilline 10 MU 3 fois par jour pendant 6 jours, et 32 patientes un placebo. L'incidence de rupture prématurée des membranes était de 11% (N=4) dans le groupe traité contre 53% (N=17) dans le groupe placebo, et la survenue d'accouchement prématuré de 5% (N=2) contre 38% (N=12) (55).

Ainsi, même si les données sur le traitement de la colonisation à SGB sont limitées (une seule étude, sur de petits effectifs), la présence de cette colonisation est associée à des complications obstétricales, et est probablement à l'origine de PNA.

Les colonisations urinaires à SGB  $\geq 10^5$  UFC/mL doivent donc être traitées, ce qui est en accord avec les recommandations internationales existantes (56-59).

D'autre part, puisque la colonisation urinaire à SGB pendant la grossesse est systématiquement associée à un portage vaginal, ces patientes doivent bénéficier de la prévention per-partum de l'infection materno-foetale à streptocoque B (60).

Le traitement antibiotique des colonisations gravidiques est efficace et évite l'évolution vers une PNA (I-A). Il est donc recommandé pour toute bactériurie monomicrobienne  $\geq 10^5$  UFC/mL, y compris pour le streptocoque B (I-A). La présence d'un streptocoque B sur un prélèvement urinaire lors de la grossesse est associé à une colonisation vaginale, et requiert un traitement en per-partum,

### **2.5. Quels sont les antibiotiques disponibles pour le traitement des colonisations urinaires gravidiques ?**

Le traitement ne doit pas être probabiliste mais adapté selon les résultats de l'antibiogramme. Il doit être débuté dès que possible après la réception des résultats en raison du risque potentiel d'évolution vers une PNA gravidique (Accord professionnel).

#### **Bêta-lactamines et apparentés**

Les bêta-lactamines n'ont pas d'effet tératogène ni foeto-toxique (61).

##### **Amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique**

Ces molécules sont recommandées si la souche isolée est sensible à l'antibiogramme, et sont utilisables pendant toute la grossesse.

L'amoxicilline est à privilégier lorsque c'est possible en raison de son spectre plus étroit et d'un impact moindre sur le microbiote intestinal.

La tolérance de l'amoxicilline-acide clavulanique administré en fin de grossesse a été mise en cause par une étude qui retrouvait, dans le contexte particulier de rupture prématurée des membranes, une

augmentation du risque d'entérococolite ulcéro-nécrosante (ECN) chez les prématurés dont la mère avait été exposée avant l'accouchement (étude Oracle I) (62). Cependant ce résultat ne justifie pas de restriction d'usage de l'amoxicilline-acide clavulanique en fin de grossesse pour plusieurs raisons:

- absence de stratification sur le terme et le poids de naissance des enfants ayant une ECN
- rapport de dose amoxicilline/acide clavulanique différent de celui de la spécialité disponible en France (ratio 2/1 versus 8/1),
- absence de confirmation de ces résultats par trois études ultérieures, dont une étude du même groupe ayant étudié l'intérêt de la même association amoxicilline-acide clavulanique dans la menace d'accouchement prématuré (Oracle II) (63-65)

### **Pivmécillinam**

Le pivmécillinam, remboursé depuis 2013, est efficace dans le traitement de la colonisation urinaire gravidique (66-68). Il fait partie des antibiotiques recommandés en première intention dans les pays scandinaves en raison d'un taux de résistance très faible, d'un faible impact sur le microbiote intestinal, d'une excellente tolérance, y compris en traitement prolongé, et de son innocuité en cours de grossesse. En effet, sur plus de 6000 patientes exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, le risque malformatif est équivalent à celui de la population non exposée. De plus, parmi 16 000 femmes enceintes exposées au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, quel que soit le terme, il n'y a pas de différence avec le groupe non exposé en ce qui concerne la prématurité, les morts fœtales, les hypoglycémies et les petits poids de naissance (67,69-73). Le pivmécillinam peut donc être utilisé pendant toute la grossesse. Il conserve une efficacité sur 70 à 90% des souches d'EBLSE.

### **Céphalosporines**

Les céphalosporines de première et de deuxième génération ne doivent pas être utilisées dans cette indication.

Les C3G par voie orale ou injectable sont à réserver préférentiellement aux cystites et aux PNA en raison de leur impact sur le microbiote intestinal. Néanmoins, le céfixime pourra être utilisé pour traiter une colonisation urinaire gravidique dans certaines circonstances (allergie à la pénicilline et non aux céphalosporines, phénotype particulier de résistance). L'utilisation de cette molécule dans cette indication reposait jusqu'alors sur les données obtenues chez l'enfant et dans les IU à risque de complication où elle a été prescrite avec succès (74). Une étude randomisée récente comparant le céfixime à l'amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours chez 112 femmes enceintes a montré une efficacité comparable (>92% d'éradication bactériologique) des deux traitements (75).

### **Fluoroquinolones**

Chez l'animal, aucune toxicité des fluoroquinolones sur le cartilage articulaire des nouveau-nés n'a été observée lors de leur administration au cours de la gestation. Ces effets n'ont été décrits qu'en cas d'administration post-natale directe des fluoroquinolones aux jeunes animaux (toxicité juvénile).

Chez la femme enceinte, on dénombre à ce jour près de 1800 grossesses exposées à une fluoroquinolone au 1<sup>er</sup> trimestre. Le taux global de malformations n'est pas augmenté dans cet effectif par rapport à celui de la population générale (2,8%). De plus, aucun profil malformatif spécifique ne se dégage de l'analyse détaillée des résultats, que ce soit sur le plan des atteintes musculo-squelettiques et articulaires ou sur d'autres types de malformations chez ces enfants exposés in utero.

Aux 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestres, 300 patientes exposées à une fluoroquinolone sont recensées dans la littérature. Aucune atteinte fœtale ou néonatale particulière n'est retrouvée. Parmi ces patientes, une quarantaine d'entre elles ont été exposées pendant toute la grossesse à une fluoroquinolone pour une tuberculose multi-résistante. Au décours d'un suivi de ces enfants de 33 à 45 mois après la naissance, aucun effet indésirable attribuable au traitement n'est observé.

Les données les plus nombreuses sur les traitements par fluoroquinolone concernent la ciprofloxacine. Parmi 830 enfants exposés au 1<sup>er</sup> trimestre, 49 sont malformés, soit 2,3% d'entre eux, taux qui est similaire à celui de la population générale. Par ailleurs, parmi les 200 grossesses exposées au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, aucun effet spécifique n'est rapporté. Pour l'ofloxacine et la lévofloxacine, en regroupant les données (considérant que la lévofloxacine est l'énantiomère S (-) de l'ofloxacine), aucun effet tératogène n'est observé sur plus de 400 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre (2,7%). Au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, les effectifs sont très réduits (une dizaine de grossesses), cependant aucun effet spécifique n'est rapporté chez ces enfants (76-90).

Compte tenu de ces résultats, en cas de nécessité d'une fluoroquinolone, l'utilisation de la ciprofloxacine sera privilégiée en cours de grossesse dans le cadre du traitement d'une IU quel que soit le terme gestationnel. Celle-ci sera néanmoins préférentiellement réservée au traitement des cystites et des PNA, en raison de son impact sur le microbiote intestinal.

## **Fosfomycine-trométamol**

La tolérance maternelle de la fosfomycine-trométamol est excellente. Les données disponibles au 1<sup>er</sup> trimestre sont très pauvres (environ une vingtaine de grossesses exposées), et plus nombreuses aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (environ 300 grossesses publiées). Aucun effet malformatif, foetotoxique ou néonatal n'a été rapporté..

Plusieurs études ont validé son efficacité dans le traitement de la colonisation urinaire gravidique (91-93).

Bayrak et al. ont montré, chez des femmes enceintes au 2<sup>ème</sup> trimestre, une efficacité comparable de la fosfomycine-trométamol en dose unique (N=44) et du céfuroxime-axetil pendant 5 jours (N=40) (93,2% et 95% de succès respectivement) (94).

Estabanez et al. ont comparé la fosfomycine-trométamol en dose unique (n=18 au 1<sup>er</sup> trimestre et n=35 au-delà) à l'amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours (n= 56): l'éradication microbiologique était comparable entre les deux groupes (83% et 80%), avec une meilleure tolérance digestive du traitement par fosfomycine-trométamol (95).

De plus, la fosfomycine-trométamol a un faible impact sur le microbiote intestinal et une efficacité conservée sur 98% des souches d'EBLSE.

## **Nitrofurantoïne**

L'efficacité de la nitrofurantoïne dans la colonisation urinaire gravidique est démontrée en traitement de 7 jours (86% d'éradication bactériologique à 14 jours post-traitement); en revanche un traitement monodose est insuffisant (92,96,97).

Les effets indésirables non spécifiques à la grossesse, en particulier hépatiques et pulmonaires, sont détaillés dans le chapitre «Cystite simple». D'exceptionnelles toxicités maternelles ont été décrites (98,99).

Aucun effet malformatif n'est rapporté en cas d'utilisation de la nitrofurantoïne pendant l'organogenèse (2 premiers mois de grossesse) sur des effectifs cumulant plusieurs milliers de grossesses exposées. Le recul d'utilisation de la nitrofurantoïne en 2<sup>ème</sup> partie de grossesse est considérable, et permet de considérer que la tolérance foetale est bonne (73,100-103). Un ictère néonatal est possible en cas de traitement par nitrofurantoïne dans les 30 jours précédant l'accouchement, essentiellement chez les enfants présentant un déficit en G-6-PD. Un cas d'anémie hémolytique chez un nouveau-né, sans déficit en G-6-PD, potentiellement imputable à la nitrofurantoïne a été rapporté, après un traitement maternel 3 semaines avant l'accouchement (104).

La nitrofurantoïne a un faible impact sur le microbiote intestinal, et reste efficace sur les souches d'EBLSE dans plus de 90% des cas.

## **Triméthoprim (TMP) et sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP)**

Il est préférable, par prudence, de ne pas utiliser le TMP et le SMX-TMP pendant les deux premiers mois de la grossesse. En effet, un effet malformatif potentiel a été rapporté (105,106). Ils ne sont cependant pas formellement contre-indiqués lorsqu'il n'existe pas d'alternative; une supplémentation maternelle en acide folique est alors souhaitable, associée à un suivi échographique rapproché de l'enfant. Leur utilisation est donc essentiellement envisageable à partir du troisième mois de grossesse, et jusqu'au terme. L'impact du SMX-TMP sur le microbiote intestinal est marqué, celui du TMP seul est peu étudié.

### **2.6. Durée de traitement**

La durée optimale de traitement des colonisations urinaires gravidiques est discutée. Les dernières méta-analyses ne permettent pas de répondre à cette question (48). Il n'est pas démontré que les traitements en prise unique ou de durée courte soient aussi efficaces que les traitements prolongés (97), à l'exception du traitement par fosfomycine-trométamol en monodose.

Dans la population générale, il a été montré que les traitements prolongés sont plus efficaces en terme d'éradication bactérienne que les traitements en prise unique ou en traitement court (107).

Cela justifie de proposer un traitement prolongé de 7 jours, dans cette population pour laquelle les conséquences d'un traitement insuffisant peuvent être graves.

Un traitement prolongé par nitrofurantoïne ou SMX-TMP pendant toute la durée de la grossesse n'est pas supérieur aux traitements intermittents. Cela a été démontré dans une étude où les résultats obtenus avec un traitement continu ou un traitement de 14 jours de nitrofurantoïne ou de SMX-TMP étaient similaires (108). Une autre étude a montré qu'un traitement quotidien par nitrofurantoïne n'apportait pas de bénéfice par rapport à une surveillance rapprochée chez les femmes enceintes présentant des IU récidivantes (109).

Ces traitements prolongés ne sont donc pas recommandés.

En l'absence d'études de bonne qualité sur les traitements courts (3 jours), la durée de traitement recommandée est de 7 jours, à l'exception de la fosfomycine-trométamol en prise unique (*II-B*). Les traitements d'une durée supérieure à 7 jours ne sont pas recommandés (*II-B*).

## **2.7. Traitement antibiotique en pratique** (Algorithme 1)

Les données de la littérature ne permettent pas de définir un schéma de traitement optimal de la colonisation urinaire gravidique (110). Il est proposé de privilégier, lorsque c'est possible, les molécules ayant le spectre le plus étroit, le moindre impact sur le microbiote intestinal et la meilleure tolérance materno-fœtale (Accord professionnel).

### **1ère intention**

Amoxicilline (*II-B*)

### **2ème intention**

Pivmécillinam (*II-B*)

### **3ème intention**

Fosfomycine-trométamol (*II-B*)

### **4<sup>ème</sup> intention**

Triméthoprim (à éviter les deux premiers mois de la grossesse) (*IV-C*)

### **5<sup>ème</sup> intention** (hiérarchie selon l'impact écologique, l'efficacité étant comparable)

- Nitrofurantoïne (traitements itératifs contre-indiqués) (*II-B*)
- SMX-TMP (à éviter les deux premiers mois de la grossesse) (*IV-C*)
- Amoxicilline-acide clavulanique (*II-B*)
- Céfixime (*II-B*) ou ciprofloxacine (*IV-C*)

### **Ce qui est nouveau dans le traitement de la colonisation gravidique :**

- hiérarchie des choix antibiotiques privilégiant les molécules ayant le spectre le plus étroit, le moindre impact sur le microbiote intestinal et la meilleure tolérance materno-fœtale (amoxicilline, pivmécillinam et fosfomycine-trométamol)
- place de la fosfomycine-trométamol et du triméthoprim dans cette indication

## **2.8. Suivi après traitement**

Il est recommandé d'effectuer un ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement (la réalisation d'un ECBU trop précoce, par exemple à 48h de la fin du traitement, n'est pas recommandée, du fait d'un risque d'une culture encore négative à ce stade, rassurant à tort).

Une surveillance mensuelle de l'ECBU jusqu'à l'accouchement est conseillée (Accord professionnel).

## **3. CYSTITES AIGUES GRAVIDIQUES**

L'incidence exacte des cystites aiguës chez la femme enceinte est inconnue. Elle se situerait entre 1 et 2 % (111). Cette fréquence est similaire à celle des cystites aiguës survenant chez la femme sexuellement active en dehors de la grossesse.

### **3.1. Diagnostic clinique**

La cystite aiguë se reconnaît à ses 3 signes habituels: brûlures et douleurs à la miction, mictions impérieuses, pollakiurie. Une hématurie macroscopique est possible. La cystite aiguë est caractérisée d'autre part par l'absence de fièvre et l'absence de douleurs lombaires (évocatrices d'une PNA). Les signes de cystite sont d'apparition plus ou moins brutale, et peuvent être isolés ou associés entre eux. Le diagnostic clinique doit s'assurer de l'absence de PNA de présentation fruste (fébricule, lombalgie sourde).

### **3.2. Examens complémentaires**

Le diagnostic bactériologique nécessite la réalisation d'un ECBU avec antibiogramme.

Le seuil de leucocyturie considéré comme significatif est  $\geq 10^4$ /mL

Le seuil de bactériurie considéré comme significatif est

- pour *E. coli* et *Staphylococcus saprophyticus*  $\geq 10^3$  UFC/ml

- pour les autres entérobactéries, les entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*  $\geq 10^4$  UFC/ml

Le diagnostic de cystite aiguë gravidique repose sur l'association de signes cliniques évocateurs et d'un ECBU positif avec leucocyturie et bactériurie significatives (IV-B).

### **3.3. Traitement antibiotique**

Parmi les antibiotiques proposés ici, les données de la littérature ne montrent pas de supériorité d'une molécule par rapport aux autres. En particulier, la Cochrane Library a publié en 2011 une méta-analyse de 10 études pour un total de 1125 femmes enceintes souffrant de cystite et de PNA gravidiques (112). Les auteurs concluent que les différents schémas analysés apportaient des taux d'efficacité très satisfaisants, avec une incidence très faible de complication et d'intolérance médicamenteuse. Tous les schémas rapportés étant efficaces, les données apparaissaient insuffisantes pour recommander une option thérapeutique particulière plutôt qu'une autre, d'autant plus que les séries portaient pour beaucoup sur un nombre très limité de patientes ne permettant pas de dégager des différences significatives.

Les choix sont donc hiérarchisés en fonction de critères de tolérance incluant l'impact sur le microbiote intestinal.

#### **3.3.1. Traitement probabiliste**

Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme, en raison du risque d'évolution vers une PNA.

Dans la cystite gravidique, un traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme (IV-B).

#### **Antibiotiques non recommandés**

Un taux de résistance  $< 10\%$  (au lieu de  $20\%$  dans les cystites simples) est requis pour proposer un antibiotique en traitement probabiliste de la cystite gravidique (du fait du risque évolutif vers la PNA alors que celui-ci est marginal pour la cystite simple). L'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, le TMP et le SMX-TMP ne sont donc pas recommandés en traitement probabiliste en raison des niveaux de résistance acquise de *E. coli* vis-à-vis de ces molécules.

#### **Antibiotiques envisageables**

##### **Fosfomycine-trométamol**

La fosfomycine-trométamol est efficace dans le traitement de la cystite gravidique. Sa tolérance materno-fœtale figure au paragraphe 2.5.

Comparée au ceftibutène (400 mg/jour pendant 3 jours) chez 41 patientes avec cystite gravidique, une dose unique de fosfomycine-trométamol (3g) a permis l'éradication microbiologique dans 95% des cas (contre 90% dans le groupe ceftibutène, différence non significative). La tolérance maternelle était satisfaisante dans les deux groupes (113).

Usta et al. ont comparé 3 stratégies de traitement de la cystite gravidique: fosfomycine-trométamol en dose unique, amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 jours, et céfuroxime-axétil pendant 5 jours, chaque groupe comportant 30 patientes. L'efficacité clinique était comparable entre les trois groupes (76,8%, 77,8% et

86,2%), de même que l'éradication microbiologique (82,1%, 81,5% et 89,7%). En revanche, l'observance était meilleure dans le groupe traité par fosfomycine-trométamol (100%) que dans les deux autres groupes (77,8% et 82,8%,  $p < 0,05$ ) (114).

Par ailleurs, les données générales concernant la fosfomycine-trométamol montrent un taux de résistance particulièrement faible à la molécule (y compris pour les EBLSE), un effet mineur sur le microbiote intestinal, une prévalence très faible des risques d'intolérance grave, et une absence de toxicité fœtale.

Durant des années, les traitements courts de la cystite gravidique n'ont pas été admis au motif d'un risque de moindre efficacité, et ceci est traduit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel de la molécule.

Cependant, la méta-analyse de la Cochrane Library de 2011 évoquée plus haut ne montre pas d'infériorité de la fosfomycine-trométamol en dose unique par rapport aux différents comparateurs en traitement long.

D'autre part, un suivi microbiologique étant recommandé chez les femmes enceintes ayant présenté un antécédent de colonisation ou de cystite gravidique, un éventuel échec microbiologique pourrait être identifié rapidement par l'ECBU de contrôle, recommandé 8 à 10 jours après la fin du traitement.

Privilégier un traitement probabiliste par fosfomycine-trométamol permet aussi de simplifier les prises en charge. En effet, en raison de la faible prévalence de souches de *E. coli* résistantes, un faible pourcentage de patientes nécessiteront une adaptation du schéma thérapeutique après les résultats de l'ECBU initial (par exemple en cas de cystite à *S. saprophyticus*). Le traitement probabiliste par fosfomycine-trométamol sera donc *de facto* le traitement définitif pour la majorité des patientes. La fosfomycine-trométamol reste l'antibiotique de première intention même en cas de cystites récidivantes.

### **Céfixime**

Le céfixime est la seule C3G par voie orale recommandée dans cette indication. Il est utilisable pendant toute la durée de la grossesse. Cette recommandation ne repose pas sur des études réalisées chez la femme enceinte, mais est extrapolée de la population générale où l'efficacité du céfixime a été démontrée.

Le céfixime présente cependant plusieurs inconvénients écologiques: son impact sur le microbiote intestinal maternel n'est pas négligeable, un traitement par céfixime peut favoriser la survenue d'une colite pseudomembraneuse à *C. difficile*, et une antibiothérapie par céfixime est un facteur de risque de sélection d'entérobactéries productrices de BLSE.

De plus, le céfixime fait partie des « antibiotiques critiques » dont l'usage doit être particulièrement parcimonieux.

### **Pivmécillinam**

Comme expliqué plus haut, le pivmécillinam est un antibiotique largement utilisé au cours de la grossesse dans les pays scandinaves. La molécule est très bien tolérée, avec un risque d'accident grave (anaphylactique) particulièrement faible.

Le taux de résistance des isolats urinaires de *E. coli* des femmes jeunes a été réévalué à la baisse ces dernières années en France (pour des raisons méthodologiques), étant nettement inférieur à 10 % dans plusieurs séries.

### **Fluoroquinolones**

Dans cette population (femmes jeunes, le plus souvent sans comorbidité majeure), la prévalence attendue de résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones est faible (< 10%). Cette classe, en particulier la ciprofloxacine (cf 2.5), est donc intéressante en traitement probabiliste de la cystite gravidique.

En revanche, les fluoroquinolones font partie des « antibiotiques critiques », du fait d'un impact non négligeable sur le microbiote intestinal, y compris comme facteur de risque de colonisation/infection ultérieure à EBLSE avec un risque de transmission materno-fœtale.

### **Nitrofurantoïne**

Comme pour le céfixime, les études sur la nitrofurantoïne dans la cystite gravidique manquent. Les données d'efficacité sont extrapolées d'une part à partir des études dans la population générale, et d'autre part à partir de l'importante série ayant validé la nitrofurantoïne dans le traitement des colonisations urinaires gravidiques, avec un bénéfice net d'un traitement de 7 jours par rapport au traitement d'une journée (96).

La nitrofurantoïne présente un intérêt particulier dans le traitement probabiliste lorsqu'on suspecte une cystite à EBLSE. Elle fait partie des molécules à faible impact sur le microbiote.

Le risque d'effet indésirable maternel est le même que dans la population générale (risque très faible d'incident toxique grave). Comme évoqué plus haut, la tolérance fœtale est très satisfaisante (cf 2.5).

## Traitement probabiliste en pratique (Algorithme 2)

### **1ère intention**

Fosfomycine-trométamol (*II-B*)

### **2ème intention**

Pivmécillinam (*II-B*)

### **3ème intention**

Nitrofurantoïne (*IV-C*)

### **4<sup>ème</sup> intention**

Céfixime (*II-B*) ou ciprofloxacine (*IV-C*)

#### **Ce qui est nouveau dans le traitement probabiliste de la cystite gravidique :**

- la place de la fosfomycine-trométamol et du pivmécillinam respectivement en première et deuxième intention
- l'utilisation possible de la ciprofloxacine en quatrième intention

### **3.3.2. Traitement de relais après antibiogramme**

L'antibiothérapie doit être adaptée à 48h, en fonction des résultats de l'antibiogramme. Comme évoqué plus haut, avec un choix de première intention par fosfomycine-trométamol, il n'est pas anticipé dans l'épidémiologie actuelle de nombreuses situations impliquant un changement thérapeutique lors de la réévaluation.

Lorsque un changement est nécessaire, la hiérarchie est la même que pour la colonisation gravidique.

#### **1ère intention**

Amoxicilline

#### **2ème intention**

Fosfomycine-trométamol ou pivmécillinam

#### **3<sup>ème</sup> intention**

Triméthoprime (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)

#### **4ème intention** (hiérarchie selon impact écologique)

- Nitrofurantoïne (traitements itératifs contre-indiqués)
- SMX-TMP (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céfixime ou ciprofloxacine

### **3.3.3. Durée de traitement et suivi**

La durée de traitement n'est pas consensuelle. Comme dans les colonisations urinaires gravidiques, un traitement de 7 jours peut être recommandé, sauf pour la fosfomycine-trométamol (monodose).

Un ECBU 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est recommandé, suivi d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

Dans la cystite aiguë gravidique, un traitement de 7 jours est recommandé, sauf pour la fosfomycine-trométamol (monodose) (*II-B*).

## **4. PYELONEPHRITE AIGUE GRAVIDIQUE**

Les PNA sont observées au cours de 0,5 à 1 % des grossesses(16).

### **4.1. Conséquences materno-fœtales**

Les PNA sont à l'origine d'une morbidité maternelle importante puisque 25% des sepsis maternels sont d'origine urinaire (115). Le lien entre PNA et accouchement prématuré apparaît dans plusieurs études observationnelles rétrospectives (14,16), mais d'autres études ne retrouvent pas de conséquence de la survenue d'une PNA sur l'issue de grossesse (116,117).

La PNA gravidique pourrait être associée à un risque accru de prématurité (III-C).

### **4.2. Diagnostic clinique**

La PNA siège le plus souvent à droite (116). Les signes cliniques sont les mêmes que ceux de la PNA hors de la grossesse.

Les signes de gravité de la PNA gravidique sont les mêmes que dans la population générale :

- sepsis grave
- choc septique
- indication de drainage chirurgical ou interventionnel (risque d'aggravation du sepsis en péri-opératoire)

### **4.3. Examens complémentaires**

Un ECBU doit être effectué en urgence. Les seuils de leucocyturie et bactériurie sont les mêmes que dans la cystite gravidique.

L'intérêt de réaliser des hémocultures systématiques dans les PNA gravidiques sans signe de gravité est débattu. Une bactériémie est constatée chez environ 15 à 20 % des femmes enceintes ayant une PNA (118),, soit une incidence comparable à celle observée pour les autres formes de PNA. Une série rétrospective de 194 cas de PNA relevant d'une hospitalisation dont 37 cas de PNA gravidiques a conclu à l'absence d'impact du résultat des hémocultures sur la prise en charge (119). Une autre série rétrospective de 158 cas de PNA féminines à risque de complication dont seulement 5 cas de PNA gravidiques a abouti à la même conclusion (120).

En cas de PNA grave, les hémocultures sont indiquées, comme dans toute infection bactérienne grave.

Un autre intérêt des hémocultures est d'éliminer une bactériémie d'autre origine devant un tableau atypique (fièvre nue avec BU positive par exemple).

Pour les autres cas - PNA gravidiques sans signe de gravité ni doute diagnostique- les hémocultures peuvent être considérées comme optionnelles, puisqu'elles ne modifient pas la prise en charge (121). Cependant, ces patientes relevant en général d'une prise en charge initialement hospitalière, les hémocultures sont le plus souvent réalisées de manière systématique dans le bilan initial.

Il est recommandé d'effectuer un bilan sanguin comportant NFS, créatininémie et CRP.

L'échographie des voies urinaires est recommandée. Elle doit être réalisée dans les 24 heures en cas de signe de gravité ou PNA hyperalgique. Elle doit être interprétée en prenant en compte la dilatation physiologique des cavités pyélocalicielles au cours de la grossesse. En cas de doute sur un obstacle, un avis urologique est recommandé pour poser l'indication de drainage chirurgical ou interventionnel en urgence.

Un avis obstétrical doit être systématique, quel que soit le terme de la grossesse.

### **4.4. Traitement**

#### **4.4.1. Hospitalisation ou traitement à domicile?**

L'hospitalisation initiale est usuelle.

Néanmoins, deux auteurs ont étudié la possibilité de proposer une poursuite de traitement ambulatoire

rapide après une brève période d'observation en milieu hospitalier.

Wing a proposé une prise en charge initiale en milieu hospitalier permettant l'administration des deux premières doses de ceftriaxone, puis une réévaluation à 48-72h. N'étaient pas retenues pour un traitement ambulatoire : les patientes présentant un sepsis, une insuffisance respiratoire, des contractions utérines ou autre complication obstétricale, des anomalies urologiques ou des antécédents d'IU récidivantes avec risque de résistance. Les auteurs ne trouvaient pas de différence significative sur les issues des patientes, mais sur 246 patientes incluses dans l'étude, seules 92 étaient éligibles à un traitement ambulatoire.

Brooks a mené une étude de type avant-après incluant 34 patientes pour un traitement ambulatoire. La période d'observation en milieu hospitalier était réduite à 2 heures. Les critères d'hospitalisation conventionnelle étaient : la présence d'un sepsis, une fièvre > 39°C, la présence de nausées ou de vomissements, un doute diagnostique, un terrain immunodéprimé (diabète, VIH, toxicomanie, corticothérapie), les antécédents d'IU récidivante, la présence d'une menace d'accouchement prématuré, une grossesse multiple, l'allergie à la pénicilline, les antécédents urologiques, une patiente sondée à demeure, le refus de la patiente. Les patientes ont été comparées à 29 patientes-témoin prises en charge avant la mise en place de ce protocole. Les auteurs n'ont pas observé de complication grave dans le groupe « ambulatoire ». Quatre d'entre elles ont été réhospitalisées et une a présenté une récurrence de PNA. Dans le groupe témoin, une patiente a présenté une complication grave (insuffisance respiratoire aiguë) et une a présenté une récurrence de PNA.

En cas d'hospitalisation initiale, le retour à domicile est le plus souvent possible après 48-72 heures de surveillance dans les PNA sans signe de gravité, sous réserve de disposer du résultat de l'ECBU, et d'une évolution favorable (Accord professionnel).

Un traitement ambulatoire pourrait être envisageable après une évaluation en milieu hospitalier si toutes les conditions suivantes sont réunies (Accord professionnel) :

- bonne tolérance clinique
- PNA non-hyper-algique
- absence de vomissement
- examen obstétrical normal
- contexte se prêtant à une surveillance à domicile par des proches
- absence d'immunodépression, de contexte d'IU récidivante, de malformation urologique connue

En cas de PNA gravidique, une évaluation hospitalière initiale est conseillée, après laquelle un traitement ambulatoire est envisageable chez certaines patientes sélectionnées.

En cas d'hospitalisation initiale, le retour à domicile est possible après 48-72 heures, sous réserve de disposer des résultats de l'ECBU, et d'une évolution favorable.

#### **4.4.2. Antibiothérapie** (Algorithme 3)

Les études comparant l'efficacité de différents antibiotiques en traitement des PNA gravidiques sont peu nombreuses (122,123).

##### **Antibiothérapie probabiliste**

Le traitement doit être débuté en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend de la présence ou non de signes de gravité, et, dans les PNA graves, des facteurs de risque d'infection par une EBLSE. Il est proche de celui des PNA de la femme hors situation de grossesse (le rationnel de ces choix est détaillé dans le chapitre correspondant du reste de la recommandation « Infections urinaires communautaires de l'adulte »).

Le traitement de la PNA gravidique doit être débuté en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme (IV-B).

##### **En l'absence de signe de gravité**

###### **1ère intention**

Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) par voie injectable (céfotaxime, ceftriaxone), en raison de leur spectre (efficace sur le plupart des entérobactéries communautaires responsables de PNA) et de leur excellente tolérance (124,125)(IV-C).

## **En cas d'allergie aux C3G**

Aztréonam (en hospitalisation) ou ciprofloxacine (en l'absence de traitement par quinolones dans les 6 derniers mois) (IV-C).

## **PNA avec signe de gravité**

L'hospitalisation est systématique.

Le traitement comporte une antibiothérapie, initialement probabiliste, et un drainage chirurgical ou interventionnel en urgence en cas d'obstacle.

Le traitement est le même que celui des PNA avec signe de gravité survenant hors de la grossesse.

Le bénéfice d'une bithérapie avec un aminoside à la phase initiale est incontestable. En effet, les aminosides sont rapidement bactéricides, ont une excellente diffusion intra-rénale, et une synergie avec les bêta-lactamines. De surcroît ils permettent d'élargir le spectre, en particulier vis-à-vis des EBLSE, dont la prévalence est de l'ordre de 5 % en population générale française, mais pouvant être supérieure en cas de facteur de risque spécifique. Parmi les aminosides, l'amikacine est privilégiée, en raison d'une sensibilité proche de 90% chez les souches de *E. coli* BLSE, alors que la sensibilité de ces souches à la gentamicine est évaluée à seulement 65-70%.

La variabilité du taux de résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones ne permet plus l'usage de cette classe en probabiliste dans les infections graves à entérobactéries.

Les C3G restent indiquées en traitement probabiliste, excepté lorsqu'une IU à EBLSE est suspectée.

## **1<sup>ère</sup> intention**

C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine (IV-C)

## **En cas d'allergie**

Aztréonam + amikacine (IV-C)

## **En cas d'antécédent de colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois**

Imipénème + amikacine (IV-C))

## **En cas de choc septique, avec au moins un facteur de risque d'IU à EBLSE**

Imipénème + amikacine (IV-C)

Dans le cas particulier du choc septique, l'extrême gravité de l'infection justifie de prendre en compte le risque d'IU à EBLSE dès qu'un des facteurs de risque suivants est présent :

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
- antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- vie en établissement de long-séjour

## **Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme**

**La réévaluation de l'antibiothérapie à 48h après réception de l'antibiogramme est indispensable**, afin de ne pas prolonger inutilement une antibiothérapie à large spectre si des alternatives à spectre plus étroit sont possibles (« désescalade »)(*Accord professionnel*).

Les antibiotiques recommandés sont (par ordre alphabétique) (*Accord professionnel*):

- amoxicilline (à privilégier en cas de souche sensible),
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- ciprofloxacine,

- SMX-TMP (à éviter les 2 premiers mois)

### Traitement de relais d'une PNA documentée à EBLSE

Dans cette situation, il faut privilégier toutes les alternatives possibles aux carbapénèmes (Accord professionnel). Le rationnel des choix est détaillé dans le texte « Infections urinaires communautaires de l'adulte ».

Les spécificités de la femme enceinte sont :

- parmi les fluoroquinolones, seule la ciprofloxacine est proposée, en raison de données de tolérance mieux étayées que pour les autres fluoroquinolones
- parmi les carbapénèmes, seul l'imipénème est proposé, pour la même raison
- la témocilline pourrait à l'avenir faire partie des alternatives, mais l'absence de donnée sur son utilisation au cours de la grossesse ne permet pas actuellement de la proposer chez la femme enceinte.

Antibiogramme	
	<b>1<sup>er</sup> choix</b>
<b>Fluoroquinolones-S</b>	ciprofloxacine
<b>Fluoroquinolones-R et SMX-TMP-S</b>	SMX-TMP (à éviter les 2 premiers mois de la grossesse)
<b>Fluoroquinolones-R et SMX-TMP-R</b>	Amoxicilline+acide clavulanique Si CMI ≤ 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam Si CMI ≤ 8 mg/l
	Céfotaxime Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftriaxone Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftazidime Si CMI ≤ 1 mg/l
	Céfépime Si CMI ≤ 1 mg/l
	<b>2<sup>ème</sup> choix</b>
	Céfoxitine <sup>a</sup> Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
	<b>3<sup>ème</sup> choix (en l'absence d'alternative)</b>
	Imipénème

<sup>a</sup> : risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.

#### Ce qui est confirmé :

- la place des C3G en probabiliste en première intention dans les PNA sans signe de gravité
- la bithérapie avec un aminoside (de préférence l'amikacine) en cas de forme grave

#### Ce qui est nouveau :

- le positionnement des carbapénèmes en probabiliste dans les formes graves en fonction des facteurs de risque d'infection à EBLSE
- la possibilité d'utiliser la ciprofloxacine en probabiliste, dans les PNA sans signe de gravité et sans exposition aux quinolones dans les 6 mois, chez la patiente allergique aux C3G, et en traitement de relais selon les données de l'antibiogramme.

### 4.4.3. Durée de traitement et suivi

En l'absence d'étude clinique évaluant des traitements plus courts, la durée totale du traitement est habituellement de 10-14 jours, comme dans les PNA à risque de complication hors situation de grossesse (Accord professionnel).

Il n'est pas nécessaire de prolonger la durée de traitement en cas d'infection par une EBLSE (IV-C).

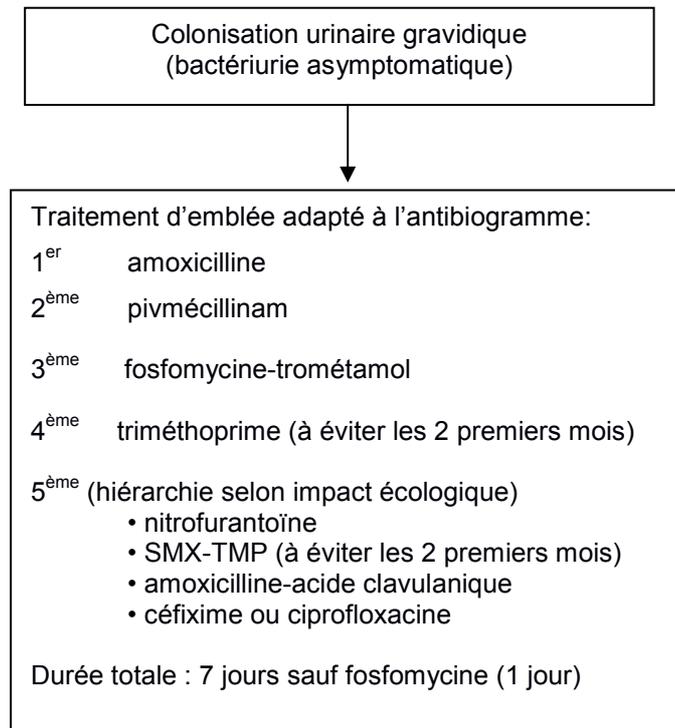
Une surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable, en particulier à 48-72 h de traitement.

Une récurrence de PNA est observée chez environ 20 % des femmes avant l'accouchement (118). Il est conseillé de réaliser un ECBU de contrôle 8-10 jours après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

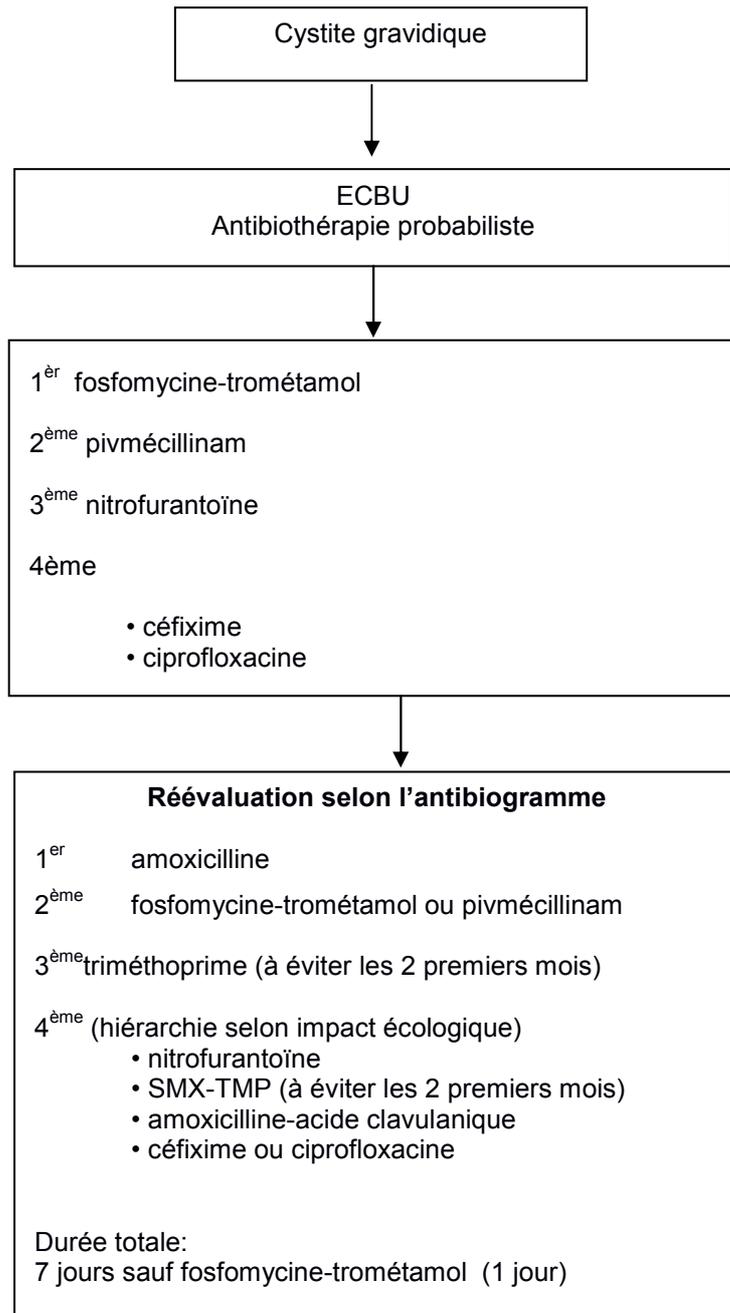
La durée du traitement antibiotique d'une PNA gravidique est de 10-14 jours (Accord professionnel).  
Un ECBU de contrôle doit être effectué, dans les 8 à 10 jours après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

## Chapitre IX : Algorithmes

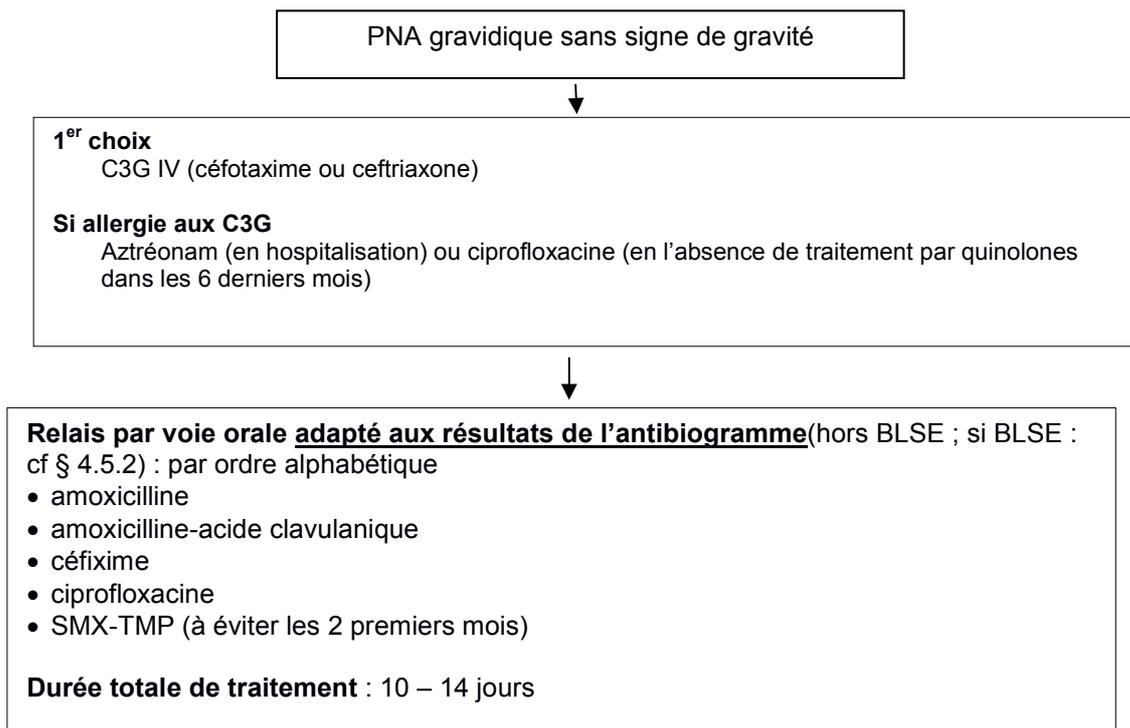
### Algorithme 1: Colonisation urinaire gravidique



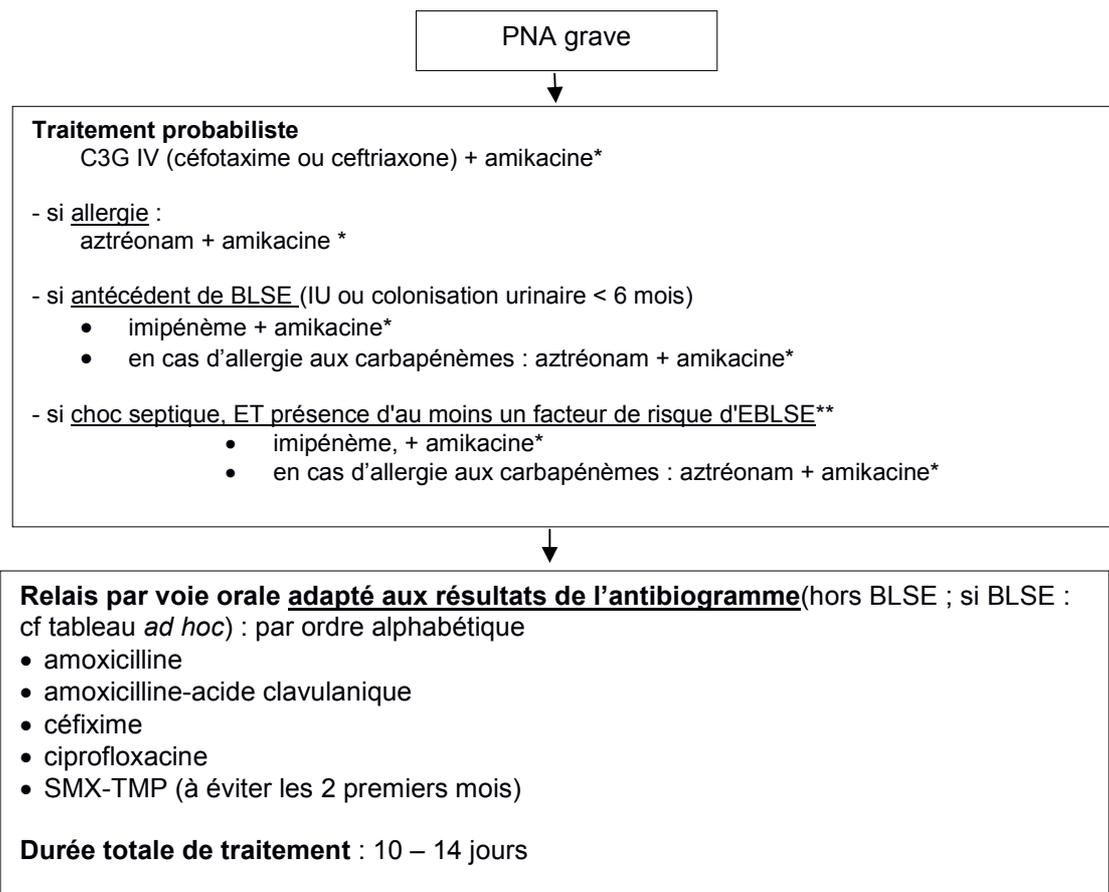
Algorithme 2: Cystite gravidique



Algorithme 3: Pyélonéphrite aiguë gravidique sans signe de gravité



Algorithme 4 : Pyélonéphrite aiguë gravidique grave



\* Durée de traitement pour les aminosides entre 1 et 3 jours.

\*\* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

## Chapitre IX : Références

1. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V; 2012 Jan 1;39(1):45–51.
2. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1998 Apr;10(1):39–47.
3. Bailey RR, Smith AH, Peddie BA, General P. Lomefloxacin compared with trimethoprim for the treatment of women with cystitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1993;3(2):129–32.
4. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 1999. pp. 745–58.
5. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrochantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1985 Jul;16(1):111–20.
6. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2007 Jun;21(3):439–50.
7. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997 Sep;11(3):593–608.
8. Connolly A, Thorp JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am*. 1999 Nov;26(4):779–87.
9. Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1991 Mar;75(2):359–73.
10. Sandberg T, Lidin-Janson G, Edén CS. Host response in women with symptomatic urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1989;21(1):67–73.
11. Emiru T, Beyene G, Tsegaye W, Melaku S. Associated risk factors of urinary tract infection among pregnant women at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes*. BioMed Central Ltd; 2013;6(1):292.
12. Mokube MN, Atashili J, Halle-Ekane GE, Ikomey GM, Ndumbe PM. Bacteriuria amongst pregnant women in the Buea Health District, Cameroon: prevalence, predictors, antibiotic susceptibility patterns and diagnosis. Conly J, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013;8(8):e71086.
13. Awolude OA, Adesina OA, Oladokun A, Mutiu WB, Adewole IF. Asymptomatic bacteriuria among HIV positive pregnant women. *Virulence*. Landes Bioscience; 2010 May;1(3):130–3.
14. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 May 1;162(1):24–7.
15. Hackenhaar AA, Albernaz EP. [Prevalence and associated factors with hospitalization for treatment of urinary tract infection during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013 May;35(5):199–204.
16. Wing DA, Fasset MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2014 Mar;210(3):219.e1–6.
17. Alemu A, Moges F, Shiferaw Y, Tafess K, Kassu A, Anagaw B, et al. Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. BioMed Central Ltd; 2012;5(1):197.
18. Artero A, Alberola J, Eiros JM, Nogueira JM, Cano A. Pyelonephritis in pregnancy. How adequate is

- empirical treatment? *Rev Esp Quimioter.* 2013 Mar;26(1):30–3.
19. Awonuga DO, Dada-Adegbola HO, Fawole AO, Olala FA, Onimisi-Smith HO. Asymptomatic bacteriuria among an obstetric population in Ibadan. *West Afr J Med.* 2011 Mar;30(2):89–93.
  20. Darzé OISP, Barroso U, Lordelo M. [Clinical predictors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011 Aug;33(8):196–200.
  21. Masinde A, Gumodoka B, Kilonzo A, Mshana SE. Prevalence of urinary tract infection among pregnant women at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Tanzan J Health Res.* 2009 Jul;11(3):154–9.
  22. Moyo SJ, Aboud S, Kasubi M, Maselle SY. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania. *Tanzan J Health Res.* 2010 Oct;12(4):236–40.
  23. Obiora CC, Dim CC, Ezegwui HU, Nwogu-Ikojo EE, Okeudo C. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women with sickle cell trait in Enugu, South Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2014 Jan;17(1):95–9.
  24. Oli AN, Okafor CI, Ibezim EC, Akujiobi CN, Onwunzo MC. The prevalence and bacteriology of asymptomatic bacteriuria among antenatal patients in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital Nnewi; South Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2010 Dec;13(4):409–12.
  25. Hamdan HZ, Ziad AHM, Ali SK, Adam I. Epidemiology of urinary tract infections and antibiotics sensitivity among pregnant women at Khartoum North Hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob. BioMed Central Ltd;* 2011;10(1):2.
  26. Andabati G, Byamugisha J. Microbial aetiology and sensitivity of asymptomatic bacteriuria among ante-natal mothers in Mulago hospital, Uganda. *Afr Health Sci.* 2010 Dec;10(4):349–52.
  27. Çelen Ş, Oruç AS, Karayalçın R, Saygan S, Ünlü S, Polat B, et al. Asymptomatic Bacteriuria and Antibacterial Susceptibility Patterns in an Obstetric Population. *ISRN Obstetrics and Gynecology.* 2011;2011(2):1–4.
  28. Unlu BS, Yildiz Y, Keles I, Kaba M, Kara H, Tasin C, et al. Urinary tract infection in pregnant population, which empirical antimicrobial agent should be specified in each of the three trimesters? *Ginekol Pol.* 2014 May;85(5):371–6.
  29. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Smaill FM, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007;(2):CD000490.
  30. KASS EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med.* 1960 Feb;105:194–8.
  31. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Smaill F, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001;(2):CD000490.
  32. Naeye RL. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. *N Engl J Med.* 1979 Apr 12;300(15):819–23.
  33. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr;73(4):576–82.
  34. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Jan;22(5):423–7.
  35. Haute Autorité de Santé. Haute autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *Argumentaire,* mai 2007. 2007 Nov 20;:1–147.
  36. Ajayi AB, Nwabuisi C, Aboyeji PO, Fowotade A, Fakeye OO. Reliability of urine multistix and gram stain in the detection of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *West Afr J Med.* 2010 Sep;29(5):339–43.
  37. Eigbefoh JO, Isabu P, Okpere E, Abebe J. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict

- asymptomatic urinary tract infection of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008 Jan;28(5):490–5.
38. Jayalakshmi J, Jayaram VS. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008 Jul;51(3):379–81.
  39. Kacmaz B, Cakir O, Aksoy A, Biri A. Evaluation of rapid urine screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Jpn J Infect Dis.* 2006 Aug;59(4):261–3.
  40. Lumbiganon P, Chongsomchai C, Chumworathayee B, Thinkhamrop J. Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2002 Aug;85(8):922–7.
  41. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1076–9.
  42. Onakoya JAA, Amole OO, Ogunsanya OO, Tayo O. Comparing the specificity and sensitivity of nitrate and leucocyte tests on multistick in screening for urinary tract infections amongst pregnant women at Lagos State University Teaching Hospital Ikeja, Nigeria. *Nig Q J Hosp Med.* 2008 Apr;18(2):61–3.
  43. Robertson AW, Duff P. The nitrite and leukocyte esterase tests for the evaluation of asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Obstet Gynecol.* 1988 Jun;71(6 Pt 1):878–81.
  44. Kutlay S, Kutlay B, Karaahmetoglu O, Ak C, Erkaya S. Prevalence, detection and treatment of asymptomatic bacteriuria in a Turkish obstetric population. *J Reprod Med.* 2003 Aug;48(8):627–30.
  45. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2005. pp. 643–54.
  46. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013;:1–106.
  47. Haute Autorité de Santé. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis du 7 février 2007. 2007 May 23;:1–5.
  48. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 1;:1–24.
  49. Gratacós E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1994 Jun;169(6):1390–2.
  50. Persson K, Christensen KK, Christensen P, Forsgren A, Jörgensen C, Persson PH. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis.* 1985;17(2):195–9.
  51. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA. American Medical Association;* 2008 May 7;299(17):2056–65.
  52. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):18–23.
  53. Møller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *The Lancet.* 1984 Jul 14;2(8394):69–70.
  54. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, Lazer T, Press F, Wiznitzer A, et al. Bacteruria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25(10):1983–6.
  55. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *The Lancet.* 1987 Mar 14;1(8533):591–3.

56. Allen VM, Yudin MH, The Infectious Diseases Committee. Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 May 4;34(5):482–6.
57. Centers for Diseases Control. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2010 Nov 5;59(RR-10):1–36.
58. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2005. pp. 643–54.
59. ACOG. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. *Committee Opinion.* 2013 Apr 10;(485):1–9.
60. Haute Autorité de Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. 2006 Dec 29;:1–14.
61. Reeves DS. A perspective on the safety of antibacterials used to treat urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33 Suppl A:111–20.
62. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. The Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):979–88.
63. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier; 2008 May;198(5):e54–6.
64. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxycylav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Mar;89(2):F187.
65. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. The Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):989–94.
66. Brumfitt W, Franklin I, Hamilton-Miller J, Anderson F. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis.* 1979;11(4):275–9.
67. Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 1984 Apr;13(4):383–8.
68. Henrion R, Vige P. [Clinical study of pivmecillinam hydrochloride in lower urinary tract infections in pregnant women. Apropos of 44 cases]. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1987 Dec;82(12):761–4.
69. Heikkilä A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Jul;27(1):49–62.
70. Larsen H, Nielsen GL, Møller M, Ebbesen F, Schönheyder HC, Sørensen HT. Birth outcome and risk of neonatal hypoglycaemia following in utero exposure to pivmecillinam: a population-based cohort study with 414 exposed pregnancies. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(6):439–44.
71. Nørgaard M, Skriver MV, Sørensen HT, Schönheyder HC, Pedersen L. Risk of miscarriage for pregnant users of pivmecillinam: a population-based case-control study. *APMIS.* Blackwell Publishers Ltd; 2008 Apr;116(4):278–83.
72. Vinther Skriver M, Nørgaard M, Pedersen L, Carl Schönheyder H, Sørensen HT. Pivmecillinam and adverse birth and neonatal outcomes: a population-based cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(10):733–7.
73. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):306–13.
74. Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of

- complicated urinary tract infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2001 Sep;34(3):185–9.
75. Rafal'skiĭ VV, Dovgan EV, Kozyrev IV, Gustovarova TA, Khlybova SV, Novoselova AV, et al. [The efficacy and safety of cefixime and amoxicillin/clavulanate in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a randomized, prospective, multicenter study]. *Urologiia*. 2013 Sep;(5):24–26–8.
  76. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational Cohort Study of Pregnancy Outcome after First-Trimester Exposure to Fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2014 Aug;58(8):4392–8.
  77. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Jan;23(1):18–28.
  78. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Nov;69(2):83–9.
  79. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998 Jun;42(6):1336–9.
  80. Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *The Lancet*. 1995 Jul 29;346(8970):307–8.
  81. Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ, Bishop NJ, Coomber S, et al. Q fever in pregnancy. *Journal of Infection*. 1997 Jan;34(1):75–8.
  82. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4):535–8.
  83. Peled Y, Friedman S, Hod M, Merlob P. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. *DICP*. 1991 Nov;25(11):1181–2.
  84. Yeşilyurt M, Kiliç S, Çelebi B, Gül S. Tularemia during pregnancy: report of four cases. *Scand J Infect Dis. Informa Healthcare Stockholm*; 2013 Apr;45(4):324–8.
  85. Smorgick N, Frenkel E, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Sherman DJ. Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma urealyticum*. A case report and literature review. *Fetal Diagn Ther. Karger Publishers*; 2007;22(2):90–3.
  86. Thompson M, Awonuga AO, Bell J, Ray C, Awonuga MT, Helfgott A. Lemierre's syndrome complicating pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol. Hindawi Publishing Corporation*; 2007;2007(5):68084–3.
  87. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis. Oxford University Press*; 2009 May 15;48(10):1413–9.
  88. Tabarsi P, Baghaei P, Mirsaeidi M, Amiri M, Mansouri D, Novin A, et al. Multi-drug resistant tuberculosis in pregnancy: need for more intensive treatment. *Infection. Urban & Vogel*; 2007 Dec;35(6):477–8.
  89. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*; 2011 Apr;15(4):547–50.
  90. Lessnau K-DKL, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*. 2003 Mar;123(3):953–6.
  91. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug 11;65(9):1862–77.

92. Thoumsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection*. 1990;18 Suppl 2:S94–7.
93. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:50–2.
94. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. Springer-Verlag; 2007 May;18(5):525–9.
95. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin–clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Sep 20;28(12):1457–64.
96. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):339–45.
97. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 1;:1–30.
98. Mohamed A, Dresser GK, Mehta S. Acute respiratory failure during pregnancy: a case of nitrofurantoin-induced pneumonitis. *CMAJ. Canadian Medical Association*; 2007 Jan 30;176(3):319–20.
99. van de Mheen L, Smits SM, Terpstra WE, Leyte A, Bekedam DJ, van den Akker ESA. Haemolytic anaemia after nitrofurantoin treatment in a pregnant woman with G6PD deficiency. *BMJ Case Rep*. BMJ Publishing Group Ltd; 2014;2014(apr30 2):bcr2013010087–7.
100. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 1995;9(5):503–7.
101. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Mar;95(1):119–26.
102. Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to Nitrofurantoin During the First Trimester of Pregnancy and the Risk for Major Malformations. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013 Jul 20;53(9):991–5.
103. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*. 2003 May;17(3):255–61.
104. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinot J. [Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy]. *Arch Pediatr*. 2000 Jul;7(7):745–7.
105. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1608–14.
106. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Dec;68(6):956–62.
107. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Milo G, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005;(2):CD004682.
108. Whalley PJ, Cunningham FG. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1977 Mar;49(3):262–5.
109. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. Schneeberger C, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012;11:CD009279.

110. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Guinto VT, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010;(9):CD007855.
111. Harris RE, Gilstrap LC. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol*. 1981 May;57(5):578–80.
112. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Vazquez JC, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011;(1):CD002256.
113. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001 Apr;17(4):279–82.
114. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2011 Sep 1;114(3):229–33.
115. Knowles S, O'Sullivan N, Meenan A, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG*. 2014 May 23;:n/a–n/a.
116. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Jan;105(1):18–23.
117. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Blackwell Publishing Asia; 2007 Aug;47(4):313–5.
118. Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol*. 1981 Apr;57(4):409–13.
119. Thanassi M. Utility of urine and blood cultures in pyelonephritis. *Acad Emerg Med*. 1997 Aug;4(8):797–800.
120. Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis? *Journal of Infection*. Elsevier; 2006 Oct 1;53(4):235–40.
121. Wing DA, Park AS, Debuque L, Millar LK. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2000 Jun;182(6):1437–40.
122. Angel JL, O'Brien WF, Finan MA, Morales WJ, Lake M, Knuppel RA. Acute pyelonephritis in pregnancy: a prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy. *Obstet Gynecol*. 1990 Jul;76(1):28–32.
123. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Vazquez JC, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003;(4):CD002256.
124. Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy: once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jan;172(1 Pt 1):129–33.
125. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998 Aug;92(2):249–53.

## X. ANNEXES

### ANNEXE 1

#### ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES CHEZ L'ADULTE HORSEBLSE

(normo-rénal et normo-hépatique, en dehors de la femme enceinte)

Posologies et durées de traitement par voie orale (PO) ou injectable (IV ou IM ou SC)

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement	
<b><u>CYSTITE AIGUË SIMPLE : traitement probabiliste</u></b>				
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)	
Apparentés aux $\beta$ -lactamines	Pivmécillinam	400 mg PO x 2 /jour	5 jours	
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	5 jours	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)	
	Ofloxacine	400 mg PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)	
<b><u>CYSTITE A RISQUE DE COMPLICATION : traitement différé selon antibiogramme (à privilégier)</u></b>				
$\beta$ -lactamines – pénicillines	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	7 jours	
	Amoxicilline-ac clavulanique	1 g PO x 3/jour		
Apparentés aux $\beta$ -lactamines	Pivmécillinam	400 mg PO x 2 /jour		
$\beta$ -lactamines – céphalosporines	Céfixime	200 mg PO x 2/jour		
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour		
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO X2/jour		
	Ofloxacine	200 mg PO X2/jour (obèses : 600-800 mg/jour)		
Triméthoprim	Triméthoprim	300 mg PO X1/jour		5 jours
Triméthoprim + sulfamide	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Dosage « forte » (TMP 160 mg + SMX 800 mg) 1 cp X2/jour		
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO x 1/jour		Avis d'expert
<b><u>CYSTITE A RISQUE DE COMPLICATION : traitement probabiliste (s'il est impossible de différer le traitement)</u></b>				
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	7 jours (si poursuivi après antibiogramme)	
$\beta$ -lactamines – céphalosporines	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	7 jours (si poursuivi après antibiogramme)	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO X2/jour	5 jours (si poursuivi après antibiogramme)	
	Ofloxacine	200 mg PO X2/jour (obèses : 600-800 mg/jour)		
<b><u>CYSTITE RECIDIVANTE : traitement prophylactique</u></b>				
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine-trométamol	3 g PO x 1/jour	1 sachet (3g) tous les 7 jours, 6 mois minimum	
Triméthoprim	Triméthoprim	100 mg PO X1/jour	6 mois minimum	
Triméthoprim + sulfamide	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Dosage « adulte » (TMP 80 mg + SMX 400 mg) : 1 cp/jour	6 mois minimum	

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement
-------------------------	------------------	-----------	----------------------------

**PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU A RISQUE DE COMPLICATION SANS SIGNE DE GRAVITE: Traitement probabiliste**

β-lactamines – céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (IM ou IV) : 1 g x 3/jour, voire 2 g x 3/jour	Si le traitement probabiliste est poursuivi après résultats de l'antibiogramme :
	Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1 g x1/jour, voire 2 g x1/jour	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 2/jour, si IV : 400 mg x 2 /jour	<u>PNA simple</u> : 10-14 jours (sauf fluoroquinolone ou β-lactamine parentérale : 7 jours) <u>PNA à risque de complication</u> : 10-14 jours
	Lévofloxacine	500 mg PO x1/jour, si IV même posologie	
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV : même posologie Patient obèse : 600-800 mg/jour	
Monobactams	Aztréonam	Voie injectable (IV ou IM) : 2 g x 3/jour	
Aminosides (monothérapie)	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) : 15 mg/kg X1/jour	Si la monothérapie d'aminoside est poursuivie après résultats de l'antibiogramme : 5-7 jours
	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	
	Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	

**PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU A RISQUE DE COMPLICATION, AVEC OU SANS SIGNE DE GRAVITE : Autres traitements possibles en relais, après obtention de l'antibiogramme**

β-lactamines	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	<u>PNA simple</u> : 10-14 jours  <u>PNA à risque de complication</u> : 10-14 jours
	Amoxicilline-ac clavulanique	1 g PO x 3/jour	
	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	
Triméthoprim + sulfamide	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Dosage « forte» (TMP 160 mg + SMX 800 mg) : 1 cp PO x 2/jour	

**PYELONEPHRITE AIGUE GRAVE : Traitement probabiliste**

β-lactamines – céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (IV) : 2 g x 3/jour	Relais par voie orale selon antibiogramme Durée totale de traitement : 10-14 jours
	Ceftriaxone	Voie injectable (IV) : 2 g x 1/jour	
Monobactam	Aztréonam	Voie injectable (IV): 2 g x 3/jour	
<b>En association avec :</b> Aminoside	Amikacine	Voie injectable (IV) : 30 mg/kg X1/jour	1 à 3 jours en bithérapie

**IU MASCULINE SANS SIGNE DE GRAVITE : Traitement probabiliste**

β-lactamines – céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (IM ou IV) : 1 g x 3/jour, voire 2 g x 3/jour	21 jours (si poursuivi après antibiogramme)
	Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1 g x1/jour, voire 2 g x1/jour	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 2/jour, si IV : 400 mg x 2 /jour	14 jours 21 jours si troubles urinaires vésico-prostatique ou autre facteur de complication associée
	Lévofloxacine	500 mg PO x1/jour, si IV même posologie	
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV : même posologie Patient obèse : 600-800 mg/jour	
Monobactams	Aztréonam	Voie injectable (IV ou IM) : 2 g x 3/jour	21 jours
Aminosides (monothérapie)	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) : 15 mg/kg X1/jour	
	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	
	Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	
Aminosides (si allergie ou intolérance aux autres molécules)	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	Jusqu'à 5-7 jours en monothérapie avant relais par une autre molécule selon antibiogramme, durée totale 21 jours
	Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	
	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) : 15 mg/kg x 1/jour	

**IU MASCULINE AVEC SIGNES DE GRAVITE : Traitement probabiliste**

Idem + Aminosides	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) : 30 mg/kg x 1/jour	1-3 jours en bithérapie avant relais par une autre molécule selon antibiogramme, durée totale 14 jours si fluoroquinolone ou TMP-SMX, 21 jours si autre molécule, ou trouble urinaire vésico-prostatique ou autre facteur de complication associé
-------------------	-----------	--	--

**IU MASCULINE RELAIS : à privilégier après obtention de l'antibiogramme**

Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 2/jour, si IV : 400 mg x 2 /jour	14 jours ; 21 jours si trouble urinaire vésico-prostatique ou autre facteur de complication associé
	Lévofloxacine	500 mg PO x1/jour, si IV même posologie	
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV : même posologie Patient obèse : 600-800 mg/jour	
Triméthoprime + sulfamide	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Dosage « forte» (TMP 160 mg + SMX 800 mg) : 1 cp PO x 2/jour	

## ANNEXE 2

### INFECTIONS URINAIRES : OUTILS POUR LE DEPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC

#### BANDELETTES URINAIRES (BU)

Elles nécessitent un prélèvement du 2<sup>ème</sup> jet urinaire comme pour la réalisation d'un ECBU (Accord professionnel), sur des urines fraîchement émises dans un récipient propre et sec mais non stérile. Une toilette préalable n'est pas nécessaire.

La lecture doit se faire à température ambiante, après 1 ou 2 minutes selon les tests. L'utilisation de la bandelette suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation.

Une BU permet notamment la détection d'une leucocyturie (LE) et de nitrites (Ni) (Grade A). Elle ne se substitue pas à l'ECBU lorsque l'identification des bactéries en cause et l'antibiogramme sont nécessaires.

- Une BU négative (Ni - et LE -) correctement réalisée permet d'exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection urinaire (Grade A) chez la femme.

- Une BU positive (Ni + et /ou LE +) ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'infection urinaire mais elle a une excellente valeur d'orientation (Grade A) chez l'homme.