

GRUPE DE TRAVAIL

Pr François CARON, Infectiologue, Président du groupe, Rouen
Dr Tatiana GALPERINE, Infectiologue, Chargée de projet, Paris
Dr Nathalie DUMARCET, Responsable de projet, Afssaps
Dr René AZRIA, Généraliste, Vetheuil
Pr Edouard BINGEN, Microbiologiste, Paris
Dr Henri BOTTO, Urologue, Suresnes
Pr Jean-Didier CAVALLO, Microbiologiste, Saint-Mandé
Pr Emmanuel CHARTIER-KASTLER, Urologue, Paris
Pr Jean-Nicolas DACHER, Radiologue, Rouen
M. Thierno DIATTA, HAS
Dr Thanh DOCO-LECOMPTE, Infectiologue, Vandoeuvre-les-Nancy

Dr Murielle JOUSSELIN-PAUTROT, Afssaps
Dr Marie-Christine LAFAY-PILLET, Gynécologue-obstétricienne, Paris
Mme Niveditha LE-BONHEUR, Afssaps
Dr Isabelle PELLANNE, Afssaps
Dr Joëlle PROUST, Afssaps
Dr Olivier REVEILLAUD, Généraliste, Bièvres
Dr Eric SENNEVILLE, Infectiologue, Tourcoing
Pr Jean-Paul STAHL, Infectiologue, Grenoble
Dr Christophe TRIVALLE, Gériatre, Villejuif

GRUPE DE LECTURE

Dr Bernard ACQUART, Généraliste, Prouvy
Dr Elie AZRIA, Gynécologue-obstétricien, Paris
Pr Louis BERNARD, Infectiologue, Garches
Dr Jacques BIRGE, Généraliste, Boulay
Dr Franck BRUYERE, Urologue, Tours
Pr Gérard CARIQU, Urologue, Paris
Pr Eric CAUMES, Infectiologue, Paris
Pr Daniel CHRISTMANN, Infectiologue, Strasbourg
Dr Patrick COLOBY, Urologue, Pontoise
Pr René COURCOL, Microbiologiste, Lille
Dr Henri de MONTCLOS, Microbiologiste, Bourg-en-Besse
Pr Benoit de WAZIERES, Gériatre, Nîmes
Pr Pierre DELLAMONICA, Infectiologue, Nice

Pr Luc DUBREUIL, Microbiologiste, Lille
Dr Manuel ETIENNE, Infectiologue, Rouen
Dr François JEHL, Microbiologiste, Strasbourg
Pr Catherine LEPART, Infectiologue, Paris
Dr Joël LEROY, Infectiologue, Besançon
Dr Lorraine LETRANCHANT, Infectiologue, Vandoeuvre-les-Nancy
Pr Loïc MARPEAU, Gynécologue-obstétricien, Rouen
Pr Sophie MATHERON, Infectiologue, Paris
Dr Jacques RAMBAUD, Généraliste, Bompas
Pr Marie-José SANSON LE PORS, Microbiologiste, Paris
Pr Albert SOTTO, Infectiologue, Nîmes
Dr Pierre VEYSSIER, , Tracy le Mont

COMITE DE VALIDATION

Pr Charles CAULIN, Président, Thérapeute, Paris
Pr Jean-François BERGMANN, Vice-Président, Thérapeute, Paris
Pr Daniel VITTECOQ, Infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Pr Gilles BOUVENOT, Thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr Louis MERLE, Pharmacologue, Limoges, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr Pascale JOLLIET, Pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr Pierre AMBROSI, Thérapeute - cardiologue, Marseille
Mme Françoise BALLEREAU, Pharmacien, Nantes
Pr Bernard BANNWARTH, Thérapeute, Bordeaux

Mme Isabelle DEBRIX, Pharmacien, Paris
Dr Frédéric DESSI, Neurologue, Bobigny
Dr Michel GERSON, Endocrinologue, Le Havre
Dr Laurence GIRARD, Gériatre, Paris
Pr Bernard GOICHOT, Interniste, Strasbourg
Dr Jean-Pierre LARRUMBE, Généraliste, Velaux
M. Michel LIEVRE, Méthodologiste, Lyon
Dr Véronique MANCERON, Interniste, Colombes
Dr Olivier MONTAGNE, Thérapeute - cardiologue, Créteil
Pr Christian RICHÉ, Pharmacologue, Brest
Dr Pascale SANTANA, Généraliste, Paris
Dr Patrick TEBOUL, Généraliste - urgentiste, Paris
Dr Olivier WONG, Généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	1
INTRODUCTION	3
1. TERMINOLOGIE	3
1.1. INFECTION URINAIRE SIMPLE ET INFECTION URINAIRE COMPLIQUEE	3
1.2. CYSTITES RECIDIVANTES	4
1.3. COLONISATION URINAIRE /BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE	4
2. EPIDEMIOLOGIE	5
2.1. IU SYMPTOMATIQUE	5
2.2. COLONISATION URINAIRE	5
3. BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS URINAIRES	5
3.1. FACTEURS DE VIRULENCE DES AGENTS PATHOGENES DANS LES IU	5
3.2. AGENTS EN CAUSE DANS LES IU	6
4. RESISTANCE D'E. COLI AUX ANTIBIOTIQUES	7
4.1 UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	7
4.2 RESISTANCE D'E. COLI AUX FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES	7
5. OUTILS DIAGNOSTIQUES DES INFECTIONS URINAIRES : BANDELETTES URINAIRES ET ECBU	10
5.1. LES BANDELETTES URINAIRES (BU)	10
5.1.1. Méthode.....	10
5.1.2. Prélèvement urinaire pour la réalisation d'une bandelette urinaire	11
5.1.3. Interprétation des résultats	11
5.1.4. Indications	11
5.1.5. Utilisation en France	11
5.2. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU).....	12
5.2.1. Conditions de prélèvement.....	12
5.2.2. Conditions de conservation et de transport de l'urine	12
5.2.3. Indications de l'ECBU	13
5.2.4. Interprétation des ECBU	13
5.2.5. Interprétation de l'examen direct	13
5.2.5.1. Présence de bactéries à la coloration de Gram	13
5.2.5.2. Leucocyturie.....	13
5.2.6. Interprétation de la culture.....	14
5.2.6.1. Nombre d'unités formant colonies (UFC)	14
5.2.6.2. Situations pratiques fréquentes	15
6. L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS URINAIRES	15
6.1. ECHOGRAPHIE	15
6.2. TOMODENSITOMETRIE (TDM)	16
6.3. IMAGERIE PAR RESSONNANCE MAGNETIQUE (IRM)	16
6.4. URETROCYSTOGRAPHIE RETROGRADE ET MICTIONNELLE	16
7. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT : GENERALITES	16
8. CYSTITES AIGUËS	17

8.1. CYSTITES AIGUES SIMPLES	17
8.1.1. Diagnostic clinique.....	17
8.1.2. Examens complémentaires	17
8.1.3. Traitement antibiotique	17
8.1.3.1. <i>Faut-il un traitement antibiotique ?</i>	17
8.1.3.2. <i>Quels antibiotiques utiliser dans les cystites aiguës simples ?</i>	17
8.1.3.3. <i>Durée du traitement</i>	22
8.1.3.4. <i>Quel choix pour le traitement antibiotique probabiliste des cystites aiguës simples ?</i>	23
8.1.3.5. <i>Surveillance</i>	24
8.2. CYSTITES AIGUES COMPLIQUEES	24
8.2.1. Diagnostic clinique.....	24
8.2.2. Particularités chez les sujets âgés	24
8.2.3. Examens complémentaires	24
8.2.4. Traitement des cystites compliquées	25
8.2.5. Durée de l'antibiothérapie dans les cystites compliquées.....	25
8.3. CYSTITES AIGUËS RECIDIVANTES	26
8.3.1. Diagnostic clinique.....	27
8.3.2. Examens complémentaires	27
8.3.3. Traitement antibiotique curatif probabiliste	27
8.3.4. Traitement prophylactique	27
8.3.4.1. <i>Traitement prophylactique non antibiotique</i>	27
8.3.4.2. <i>Mesures prophylactiques non médicamenteuses</i>	29
8.3.4.3. <i>Traitement prophylactique antibiotique</i>	29
9. PYELONEPHRITES AIGUËS (PNA).....	31
9.1. PYELONEPHRITES AIGUËS SIMPLES	31
9.1.1. Clinique.....	31
9.1.2. Examens complémentaires	31
9.1.2.1. <i>Examens biologiques</i>	31
9.1.2.2. <i>Examens d'imagerie</i>	32
9.1.3. Traitement de la PNA simple.....	32
9.1.3.1. <i>Traitement ambulatoire ou hospitalier ?</i>	32
9.1.3.2. <i>Traitement médical</i>	33
9.1.3.3. <i>Suivi</i>	37
9.2. PYELONEPHRITES AIGUËS COMPLIQUEES	37
9.2.1. Examens biologiques	37
9.2.2. Examens d'imagerie	38
9.2.3. Traitement des PNA compliquées.....	38
9.2.3.1. <i>Traitement antibiotique probabiliste des PNA compliquées</i>	38
9.2.3.2. <i>Traitement de relais par voie orale des PNA compliquées (après l'obtention de l'antibiogramme)</i>	39
9.2.3.3. <i>Durée de traitement</i>	39
9.2.4. Traitement chirurgical	39
9.2.5. Suivi	39
10. PROSTATITES AIGUËS BACTERIENNES	40

10.1. CLASSIFICATION DES PROSTATITES	40
10.2. PROSTATITES AIGUËS	40
10.2.1. Clinique.....	41
10.2.2. Examens biologiques	41
10.2.2.1. BU et ECBU.....	41
10.2.2.2. Hémocultures.....	41
10.2.2.3. PSA.....	41
10.2.3. Imagerie.....	41
10.2.4. Traitement	42
10.2.4.1. Hospitalisation ou traitement ambulatoire ?	42
10.2.4.2. Traitement médical	42
10.2.4.3. Quels antibiotiques utiliser en traitement probabiliste et en traitement de relais	42
10.2.4.4. Durée du traitement antibiotique.....	44
10.2.5. Traitement urologique	45
10.2.6. Autre traitement.....	45
10.2.7. Suivi.....	45
11. INFECTIONS URINAIRES DE LA FEMME ENCEINTE.....	46
11.1. INTRODUCTION	46
11.2. EPIDEMIOLOGIE	46
11.3. SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC	47
11.4. BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE DE LA FEMME ENCEINTE.....	47
11.4.1. Les conséquences maternofoetales.....	47
11.4.2. Dépistage et diagnostic biologique.....	47
11.4.3. Faut-il dépister systématiquement la bactériurie asymptomatique gravidique ?	48
11.4.4. Faut-il traiter la bactériurie asymptomatique gravidique ?	49
11.4.5. Quels sont les antibiotiques disponibles pour le traitement des bactériuries asymptomatiques ?	49
11.4.6. Durée de traitement.....	50
11.4.7. Surveillance des bactériuries asymptomatiques	51
11.5. CYSTITES AIGUËS GRAVIDIQUES	51
11.5.1. Diagnostic clinique.....	51
11.5.2. Examens complémentaires.....	51
11.5.3. Traitement antibiotique	51
11.5.4. Durée de traitement et suivi	52
11.6. PYELONEPHRITES AIGUËS GRAVIDIQUES	52
11.6.1. Les conséquences maternofoetales.....	53
11.6.2. Diagnostic clinique.....	53
11.6.3. Examens complémentaires	53
11.6.4. Traitement	53
BIBLIOGRAPHIE	63

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'AFSSAPS a regroupé des experts de compétence (infectiologie, urologie, microbiologie, néphrologie, gériatrie, gynécologie-obstétrique, radiologie et médecine générale), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'AFSSAPS. Avec l'aide d'une chargée de projet, les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe.

Plusieurs sociétés savantes et diverses associations de formation des médecins ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation : Association Française d'Urologie, Société Française de Néphrologie, Société de Néphrologie, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Microbiologie, Société Française de Pharmacologie, Association de Langue Française pour l'Etude du DIABète et des Maladies métaboliques, Société Française de Médecine Générale, Société de Formation Thérapeutique du Généraliste, UNAFORMEC, FormUnof, Collège National des Généralistes Enseignants, Centre de Documentation et de Recherche en Médecine Générale, Association Nationale de Coordination des Actions de Formation Continues et d'Evaluation en Médecine Spécialisée, Association Nationale Française des Infirmières et Infirmiers Diplômés ou Etudiants.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* 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 1998.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : anti-bacterial agent ; antibiotic agent ; antibiotic use ; antibiotics ; escherichia coli ; fluoroquinolone resistance ; fosfomycine ; nitrofurantoin ; pregnancy ; prostatitis ; pyelonephritis ; resistance evolution ; urinary infection ; urinary tract infection ; radiography ; urography ; ultrasonography ; radionuclide imaging.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 269 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par la HAS (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'AFSSAPS.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

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

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFORCOPI-BIO : Association de formation continue en pathologie infectieuse des biologistes
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANDEM : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale
EAU : European Association of Urology
HAS : Haute autorité de santé
ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne
SFR : Société française de radiologie
SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

AMM : autorisation de mise sur le marché
ASP : abdomen sans préparation
BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu
EBLSE : entérobactéries productrices de BLSE
C3G : céphalosporines de troisième génération
BU : bandelette urinaire
ECBU : examen cyto-bactériologique des urines
IRM : imagerie par résonance magnétique
IU : infection urinaire
PNA : pyélonéphrite aiguë
TDM : tomodensitométrie
SMX-TMP : sulfaméthoxazole-triméthoprim
UFC : unités formant colonies
UIV : urographie intra-veineuse

INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) communautaires sont un motif très fréquent de consultation et de prescription médicale en pratique courante. Les voies urinaires représenteraient, en effet, le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire [1].

Le terme infection urinaire regroupe un ensemble hétérogène d'infections de l'un des constituants du tractus urinaire ou de ses annexes. Ces différentes situations cliniques justifient une prise en charge spécifique. Les dernières recommandations françaises sur ce thème ont été établies en 1995 par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM), devenue par la suite l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) puis la Haute Autorité de Santé (HAS) [2]. Ces recommandations faisaient suite à la conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue française (SPILF) de 1990 [1]. Depuis, différentes sociétés savantes et autorités sanitaires françaises et étrangères se sont exprimées sur le sujet, rendant compte de la place importante de ces infections dans la pratique médicale [3,4].

L'objectif de ce travail est de proposer, à partir de données réactualisées, une prise en charge optimisée des patients ayant une infection urinaire, en associant la recherche d'un bénéfice individuel à une bonne gestion de santé publique.

En raison de l'ampleur du sujet, sont exclues du champ de ces recommandations :

- les infections urinaires nosocomiales, y compris les infections sur sonde urinaire, qui ont fait l'objet en 2002 d'une conférence de consensus [5] organisée par la SPILF, en coordination avec l'Association Française d'Urologie (AFU) ;
- les urétrites ;
- les candiduries ;
- les infections urinaires sur vessie neurologique ;
- les prostatites chroniques infectieuses qui nécessitent un avis spécialisé [6, 7, 8].

Les différents antibiotiques recommandés dans le traitement des infections urinaires sont présentés avec leurs posologies en Annexe 1.

1. TERMINOLOGIE

Les termes utilisés dans ce document se doivent d'être explicités. Il existe, en effet, des différences non négligeables sur ce point entre les littératures anglo-saxonne et française. L'objectif n'est pas de proposer de nouvelles définitions mais de choisir, parmi celles qui sont en usage actuellement, celles qui semblent les plus adaptées et les plus représentatives.

1.1. INFECTION URINAIRE SIMPLE ET INFECTION URINAIRE COMPLIQUEE

• ***Infections urinaires simples***

Par définition, ce sont des IU survenant chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque de complication (voir ci-dessous). En pratique, elles ne concernent que la femme sans terrain particulier et sans comorbidité.

Les IU simples comprennent les cystites aiguës simples et les pyélonéphrites aiguës simples.

• ***Infections urinaires compliquées***

Par définition, 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 :

- les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, quelles qu'elles soient (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...) ;
- certaines situations pathologiques (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...) ;

- certains terrains physiologiques (homme, sujet âgé avec comorbidité, grossesse). Chez l'homme, les IU sont systématiquement à considérer comme compliquées du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes. Chez eux, toute cystite (sauf cas exceptionnel) et toute pyélonéphrite doivent être considérées et traitées comme des prostatites aiguës. Le sujet âgé est défini arbitrairement dans les publications par tout individu de plus de 65 ans. Il est cependant préférable de prendre en compte l'âge physiologique plutôt que celui de l'état civil. En conséquence, une cystite survenant chez une femme de plus de 65 ans n'ayant aucune comorbidité est à considérer et à traiter comme une cystite simple.

Les IU compliquées regroupent les cystites compliquées, les pyélonéphrites compliquées et les prostatites.

- **Remarques importantes**

Qu'elle soit initialement simple ou compliquée, une IU peut s'accompagner d'un sepsis grave parfois dénommé « uro-sepsis » [9].

L'espèce bactérienne responsable n'intervient pas dans la classification en IU simple ou IU compliquée. *E. coli* reste toujours la bactérie la plus souvent isolée toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient.

Les termes « infection urinaire haute » et « infection urinaire basse » sont souvent utilisés. Ils peuvent cependant prêter à confusion, une IU « basse » pouvant être considérée à tort comme une infection facile à traiter. Or, parmi les IU « basses », on trouve des prostatites et des IU survenant chez des patients ayant un ou des facteurs de risque de complication. Cette terminologie ne sera donc pas employée ici.

Les termes « infection primitive » et « infection secondaire » parfois utilisés par certains, notamment dans le cadre des pyélonéphrites [1], ne seront pas non plus utilisés ici car également susceptibles de créer une confusion.

- *Seules peuvent être qualifiées de simples les IU de la femme n'ayant aucun terrain particulier, aucune comorbidité et aucune anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire.*

- *Les autres situations sont qualifiées d'IU compliquées. Par définition, les hommes ne peuvent avoir une IU simple.*

- *Simple ou compliquée, l'IU parenchymateuse peut s'accompagner d'un sepsis grave.*

- *Les terminologies suivantes sont abandonnées : IU haute ou basse ; IU primitive ou secondaire.*

1.2. CYSTITE RECIDIVANTE

Sont qualifiées de récidivantes les cystites qui se répètent avec une fréquence particulièrement élevée. La définition en est arbitraire. Jusqu'à présent, en France, il y avait IU récidivante dans les cas suivants : « au moins 4 épisodes par an ou dernier épisode datant de moins de 3 mois » [2].

Cette définition doit être adaptée afin d'éviter les diagnostics par excès – le caractère récidivant étant l'indication d'une prise en charge particulière – et l'on retiendra la survenue de 4 épisodes durant une période de 12 mois consécutifs.

Une cystite est qualifiée de récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes en 12 mois.

1.3. COLONISATION URINAIRE /BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE

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 en soi de manifestations cliniques [10,11,12]. Pendant la grossesse, le seuil retenu pour parler de bactériurie asymptomatique est de 10^5 UFC /ml. En dehors de la grossesse, le terme de colonisation urinaire est préférable à celui de bactériurie asymptomatique et correspond à la même entité sans notion de seuil.

La colonisation urinaire – ou bactériurie asymptomatique – est la présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1. IU SYMPTOMATIQUE

Ces infections surviennent plus fréquemment chez la femme que chez l'homme. Selon des données épidémiologiques, 40 à 50 % des femmes ont au moins une IU au cours de leur existence [13]. Il n'existe pas de données récentes évaluant l'incidence des IU symptomatiques en France.

Chez la femme, la fréquence augmente avec l'âge, avec 2 pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période post ménopausique. Chez l'homme, la fréquence augmente après 50 ans, en relation notamment avec la pathologie prostatique.

Différents facteurs favorisant l'infection urinaire ont été identifiés. Ils sont résumés dans le tableau 1. Il est important de souligner que les facteurs favorisant les cystites et ceux favorisant les pyélonéphrites sont identiques.

Tableau 1 : Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires

Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires
- Sexe féminin
- Grossesse
- Activité sexuelle
- Utilisation de spermicides
- Troubles du comportement mictionnel (mictions rares, retenues, incomplètes)
- Diabète déséquilibré et /ou compliqué (neuropathie vésicale)
- Anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire.

2.2. COLONISATION URINAIRE

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). Elle est plus élevée chez les diabétiques (8 à 14 %). Par contre, la grossesse ne semble pas augmenter la fréquence de la colonisation urinaire.

Chez l'homme jeune, la colonisation urinaire est exceptionnelle. La prévalence augmente après 60 ans.

Dans les deux sexes, la prévalence est plus élevée chez les personnes âgées vivant en institution (15 à 50 % des personnes).

3. BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS URINAIRES

3.1. FACTEURS DE VIRULENCE DES AGENTS PATHOGENES DANS LES IU

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 aussi être compromis par une obstruction des voies urinaires ou un cathétérisme vésical [14,15]. Les espèces bactériennes uropathogènes ont développé de nombreux mécanismes pour adhérer aux tissus de l'hôte et les envahir. L'importance de la fréquence des IU témoigne du succès de ces mécanismes [16].

3.2. AGENTS EN CAUSE DANS LES IU

Les données épidémiologiques dont nous disposons en dehors de celles de certains dossiers d'AMM présentent des limites, essentiellement du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées et des méthodologies retenues. Les études effectuées en laboratoire présentent un biais incontournable de recrutement des patients.

Les prélèvements sont, en effet, fréquemment effectués dans les situations suivantes :

- échec d'un premier traitement probabiliste,
- patient ayant une récurrence ou une pathologie chronique sous-jacente,
- infection grave.

Les recommandations actuellement en vigueur, même si elles ne sont pas toujours appliquées, limitent en effet la prescription de l'examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) à ces situations. Il existe donc peu de données épidémiologiques françaises pour les cystites simples.

Malgré ces problèmes méthodologiques, il ressort des différentes études françaises et étrangères que les espèces bactériennes responsables d'IU communautaires sont stables et dans le temps et géographiquement, les entérobactéries étant les espèces les plus fréquentes. Parmi les entérobactéries, *E. coli* reste toujours la bactérie la plus souvent isolée, toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient, devant *P.mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*.

• Cystite aiguë simple

Les études réalisées dans les cystites aiguës simples révèlent la même répartition bactérienne en France et à l'étranger. Il s'agit par ordre de fréquence de :

- *E. coli* : 70 à 95 %,
- autres entérobactéries (notamment *Proteus* spp. et *Klebsiella* spp.) : 15-25 %,
- *Staphylococcus saprophyticus* : 1 à 4 % des cas en France selon les études.

Dans certaines études américaines, la prévalence de *S. saprophyticus* peut atteindre 10 % des isolats, voire plus. C'est chez la femme de 15 à 30 ans que cette bactérie est le plus souvent isolée.

Les infections urinaires à streptocoques, notamment du groupe B, doivent être distinguées d'une contamination vaginale et seraient impliquées dans moins de 2 % des cas (données de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne [ONERBA] et de l'Association de formation continue en pathologie infectieuse des biologistes [AFORCOPI-BIO] [17,18]).

• Pyélonéphrite aiguë simple

Il y a peu d'études concernant la pyélonéphrite au sens strict. Les mêmes bactéries que dans la cystite aiguë simple seraient en cause dans la pyélonéphrite aiguë simple, à l'exception de *S. saprophyticus* qui est rare dans cette dernière pathologie.

• Pyélonéphrite aiguë compliquée

Les mêmes bactéries sont mises en évidence dans cette forme clinique. Le pourcentage d'*E. coli* est toutefois moindre et les fréquences des autres entérobactéries (notamment celle de *Proteus mirabilis*) et des entérocoques sont plus élevées [19].

• Prostatite aiguë

La prostatite aiguë est presque toujours d'origine bactérienne [20].

Dans cette forme clinique, les entérobactéries occupent toujours la première place, dominées par *E. coli* [21,22].

Le rôle des bactéries intracellulaires (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp.) dans la survenue d'une prostatite aiguë bactérienne est marginal et controversé [23,24].

La répartition des bactéries n'est pas la même dans les prostatites spontanées et dans celles survenues après une manœuvre (sondage, biopsie prostatique, bilan urodynamique). Ainsi, dans les prostatites spontanées, les fréquences des infections polymicrobiennes, à *Pseudomonas* spp. ou à *Citrobacter* spp. sont moins élevées, tandis qu'*E. coli* est plus fréquemment en cause [22,25].

4. RESISTANCE D'*E. COLI* AUX ANTIBIOTIQUES

L'étude de la résistance aux antibiotiques se heurte à un très probable biais de recrutement (à l'exception des dossiers d'AMM). En effet, les souches étudiées en routine dans les laboratoires sont, le plus souvent, mises en évidence chez des patients ayant une infection récidivante ou une pathologie sous-jacente ou présentant un échec d'antibiothérapie préalable. Les souches responsables de cystites aiguës simples seraient donc peu représentées dans les études.

En tenant compte de cette réserve sur l'interprétation des résultats, il est admis par tous qu'il existe en France comme à l'étranger, une augmentation de la résistance à certains antibiotiques couramment utilisés dans les IU communautaires.

La fréquence des résistances est marquée par une disparité géographique et des facteurs individuels.

Seules seront abordées ici les résistances acquises aux antibiotiques d' *E. coli*.

4.1 UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Le principal facteur de risque de résistance consensuel est l'exposition antérieure aux antibiotiques. Il est, en effet, actuellement reconnu que l'utilisation d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques est la cause de la progression de la résistance bactérienne à cet antibiotique.

Ainsi, les taux de résistance observés sont étroitement liés à la quantité d'antibiotique utilisée [26,27,28,29].

Fait important, l'exposition à une famille d'antibiotiques peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres familles d'antibiotiques par le biais de mécanismes croisés.

Par ailleurs, les résistances bactériennes se développent tout particulièrement dans la flore digestive compte tenu de son abondance (10^9 bactéries /g de selles). Comme les IU sont d'origine ascendante, à partir de la flore périnéale, elle-même reflet de la flore digestive, cette pression de sélection a un retentissement clinique certain. Ceci a été montré dans différents travaux rapportant une prévalence de résistance plus élevée pour les souches isolées de patients préalablement exposés à des antibiotiques. Ainsi, une exposition aux bêtalactamines ou aux quinolones dans les 6 mois précédant une IU augmente le risque de souche résistante.

4.2 RESISTANCE D'*E. COLI* AUX FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

E. coli est naturellement sensible à l'ensemble des aminopénicillines et des céphalosporines. Le mécanisme essentiel de la résistance aux bêtalactamines est de nature enzymatique par production de bêtalactamase.

- **Amoxicilline**

En France, la fréquence de la résistance à l'amoxicilline se situe entre 40 % et 50 %. Elle augmente progressivement depuis le début des années 1970 [9,17,30,31,32].

L'étude AFORCOPI-BIO 2007 analysant les souches d' *E. coli* issues des laboratoires de ville, dans les infections urinaires communautaires de l'adulte, corrobore ces données avec une fréquence de résistance à 42 %.

Cette fréquence de la résistance d'*E. coli* vis-à-vis de l'amoxicilline explique que cette molécule ne soit pas actuellement recommandée en traitement probabiliste des IU.

- **Amoxicilline + acide clavulanique**

La fréquence de la résistance à l'association amoxicilline + acide clavulanique se situe entre 25 % et 30 % (souches classées intermédiaires (I) et résistantes (R) confondues) [30].

- **Céphalosporines**

La résistance acquise vis-à-vis des céphalosporines de première génération survient parallèlement à la résistance à l'amoxicilline /acide clavulanique.

La résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables reste limitée pour les souches d'*E. coli* isolées dans les IU (moins de 2 %).

Le principal mécanisme de résistance est l'acquisition d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) d'origine plasmidique dégradant toutes les bêta-lactamines sauf les carbapénèmes. Les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) ont émergé dans les années 1980 et ont longtemps été exclusivement d'acquisition nosocomiale. Dans les années 2000, des EBLSE d'origine communautaire ont été décrites en France comme dans d'autres pays du monde [33,34]. La BLSE de ces souches est d'un type particulier dit « CTX-M ». En France, la prévalence des *E. coli* CTX-M reste très faible (< 1 %) [17].

Dans une étude cas témoin, il a été montré que les risques d'IU à *E. coli* BLSE étaient liés à la notion d'une anomalie urinaire, d'une hospitalisation au cours des 12 derniers mois ou d'une antibiothérapie préalable, notamment par céfuroxime *per os* [33].

La résistance d'E. coli aux C3G injectables reste faible (≤ 2%), même s'il émerge un mécanisme de résistance préoccupant : la production de BLSE (type CTX-M) par des souches communautaires.

- **Pivmecillinam**

La prévalence de la résistance au pivmecillinam est de 25 % pour les souches classées I et R (base de données de l'ONERBA).

- **Sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP)**

La prévalence de la résistance a augmenté ces dernières années [35]. Elle est évaluée à 20 % selon les données de 2007 de l'AFORCOPI-BIO. Certaines études plus anciennes la situent entre 20 et 40% [36,37,38,39].

Il s'agit de résistances plasmidiques ou acquises par mutations. Chez *E. coli*, il y a souvent une multirésistance. Le phénotype le plus fréquent est une souche résistante à la fois au SMX-TMP, à l'ampicilline et à la céfalotine [40].

L'importance de certains facteurs individuels spécifiques dans la survenue d'infections à *E. coli* résistant au SMX-TMP, chez des femmes présentant des symptômes de cystite, a été analysée dans différentes études [41,42]. Dans l'une d'elles (étude cas-témoin), les 4 facteurs suivants : diabète, hospitalisation récente, antibiothérapie récente (dans les 3 mois) et prise de SMX-TMP se sont révélés significativement et indépendamment associés au risque d'avoir une IU à *E. coli* résistant au SMX-TMP [42].

Dans une autre étude cas-témoin plus modeste, seule l'utilisation antérieure de SMX-TMP (dans les 6 mois) était associée à la survenue d'une résistance à cette molécule. Ni le diabète, ni un antécédent d'hospitalisation n'étaient significativement liés au niveau de résistance [43].

Une antibiothérapie par SMX-TMP ou par un autre antibiotique dans les 3 à 6 mois précédents augmente significativement le risque d'infection urinaire à bactérie résistante au SMX-TMP.

- **Quinolones**

Les dernières données recueillies en France et dans certains pays européens montrent une progression significative de la résistance aux quinolones des souches communautaires [44,45,46,47].

Son niveau se situe actuellement autour de 10% pour les fluoroquinolones et de 14% pour les quinolones de première génération (acide nalidixique) selon les données de 2007 de l'AFORCOPI-BIO (communiquées lors de la 27^{ème} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse [RICAI] de décembre 2007, données en cours de publication).

Une analyse de la sensibilité en fonction de l'âge révèle des différences significatives avec une résistance acquise aux fluoroquinolones plus élevée chez les personnes de plus de 65 ans, constatation déjà faite dans des études américaines [48]. Le phénomène de résistance acquise est également significativement plus fréquent chez la femme que chez l'homme (AFORCOPI-BIO 2007).

La résistance acquise aux quinolones est essentiellement liée à des mutations chromosomiques [49].

La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule. Les souches de *E. coli* sensibles à l'acide nalidixique sont également sensibles aux autres fluoroquinolones.

Par contre, la résistance à l'acide nalidixique s'accompagne fréquemment d'une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones. Cela peut correspondre à des mutants de bas niveau de résistance pouvant facilement évoluer vers une résistance de haut niveau sous la pression de sélection exercée par cette classe d'antibiotique. L'apparition d'une résistance à l'acide nalidixique apparaît donc comme une étape dans l'évolution vers la résistance aux fluoroquinolones, avec pour conséquence un risque d'échec thérapeutique.

De façon pragmatique :

- 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 molécules de façon répétée chez un même patient.

- la prescription d'une fluoroquinolone devrait être évitée lorsqu'il existe une résistance aux quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine).

- chez la femme jeune, sans exposition récente à la classe des quinolones, la prévalence de la résistance reste faible (environ 5%), ce qui autorise l'utilisation de cette classe en traitement probabiliste.

- la résistance acquise aux fluoroquinolones est plus fréquente chez la personne de plus de 65 ans et elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Le délai de 6 mois est arbitraire. Il est souvent utilisé dans les études évaluant l'impact d'une prescription antérieure sur la résistance bactérienne [37,50].

Récemment et de façon anecdotique, il a été décrit partout dans le monde un mécanisme de résistance plasmidique (gène qnr) aux quinolones. La signification et la fréquence de ce mécanisme restent à déterminer [51].

- **Fosfomycine trométamol**

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, avec actuellement plus de 97 % de sensibilité des souches d'*E. coli* [18,52,53,54]. Cette constatation est également vraie pour les autres bactéries responsables de cystites simples (en dehors de *S. saprophyticus* qui est naturellement résistant à la molécule).

L'absence d'évolution notable de la résistance à cet antibiotique est due essentiellement à la faiblesse relative des prescriptions, l'indication étant limitée aux cystites simples, ce qui n'est pas le cas des quinolones ou des bêtalactamines.

Il est à souligner qu'il n'existe pas de résistance croisée entre cette molécule et les autres familles d'antibiotiques [18,54].

- **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. Ainsi, la sensibilité d'*E. coli* à la molécule est supérieure à 95 % (AFORCOPI-BIO 2007).

Il faut noter que les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne [18].

- **Aminosides**

Les résistances acquises aux aminosides sont actuellement rares, évaluées à 3 % (AFORCORPI-BIO 2007).

Au total, les dernières données dont nous disposons indiquent une résistance à E. coli :

- faible (< à 10 %) pour les aminosides, les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones (pourcentages de résistance différents selon les populations étudiées), la fosfomycine trométamol et la nitrofurantoïne.
- élevée (> 20 %) pour l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, les céphalosporines de première génération, le pivmecillinam et le SMX-TMP.

5. OUTILS DIAGNOSTIQUES DES INFECTIONS URINAIRES : BANDELETTES URINAIRES ET ECBU

(Voir Annexe 2)

5.1. LES BANDELETTES URINAIRES (BU)

Des bandelettes urinaires réactives permettant le dépistage rapide des IU ont été mises au point depuis de nombreuses années.

L'intérêt essentiel du dépistage par cette méthode réside dans :

- sa faisabilité à domicile, en cabinet de ville ou au lit du patient,
- sa valeur prédictive négative (VPN) élevée, supérieure à 95 % pour la cystite simple [55,56,57,58,59].

En termes d'économie de santé, l'usage des BU permettrait de réduire d'un tiers le nombre d'ECBU réalisés.

Les BU permettent d'éviter un nombre important d'ECBU avec un bon niveau de sécurité.

5.1.1. Méthode

Les bandelettes urinaires réactives permettent la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines.

La détection de la leucocyturie se fait par le dosage de la leucocyte estérase (LE) produite par les polynucléaires neutrophiles. Ce test est assez sensible, permettant de détecter une leucocyturie > 10⁴ leucocytes /ml.

La détection des nitrites (Ni), témoin de la bactériurie, est basée sur la transformation des nitrates en nitrites par des bactéries présentant une nitrate réductase (entérobactéries). Le seuil déterminant est de 10⁵ UFC /ml.

5.1.2. Prélèvement urinaire pour la réalisation d'une bandelette urinaire

De façon pragmatique, le prélèvement d'urine doit être réalisé, comme pour l'ECBU, à partir du deuxième jet urinaire. Par contre, 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 (analyse immédiate, sans risque de prolifération d'une souillure éventuelle). La lecture doit se faire à température ambiante, 1 ou 2 minutes (selon les tests) après le trempage. L'utilisation de la bandelette suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation.

5.1.3. Interprétation des résultats

Une bandelette est considérée comme négative si on ne détecte ni leucocyturie ni nitrites (Ni - et LE -). On peut alors exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection.

Une bandelette est considérée comme positive si on détecte une leucocyturie et /ou des nitrites (Ni + et /ou LE +). Cette positivité n'affirme en aucun cas le diagnostic d'infection urinaire mais doit être considérée comme ayant seulement une valeur d'orientation.

Faux négatifs : les cliniciens doivent être avertis du risque très faible (environ 3 %) mais possible de faux négatifs pour le test des nitrites en cas de :

- bactériurie faible (dilution des urines, séjour des urines dans la vessie < 4 heures, compte de bactéries trop faible) ;
- régime restreint en nitrates, pH urinaire acide ou traitement diurétique ;
- infection causée par certaines bactéries non productives de nitrites comme les infections à streptocoques, entérocoques, *Acinetobacter* spp. ou *S. saprophyticus*.

- Une bandelette négative (Ni – et LE –) correctement réalisée permet d'exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection urinaire. Il faut alors envisager un autre diagnostic (vaginite par exemple).

- Une bandelette positive (Ni + et /ou LE +) ne permet pas d'affirmer le diagnostic mais elle a une excellente valeur d'orientation.

5.1.4. Indications

- **Suspicion de cystite simple : seule la bandelette est indiquée**

Si la bandelette est négative pour les leucocytes et les nitrites (Ni – et LE –), un autre diagnostic (vaginite, cystalgie à urines claires, ...) doit être envisagé.

Si la bandelette est positive pour les leucocytes et /ou les nitrites (Ni + et /ou LE +), un traitement probabiliste sera mis en route.

- **Autres IU : bandelette en complément de l'ECBU**

Les BU ne peuvent pas être considérées comme une méthode pertinente de diagnostic de l'infection urinaire et ne se substituent pas à l'ECBU lorsque l'identification et la connaissance de la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie en cause est nécessaire.

5.1.5. Utilisation en France

En pratique courante, la BU est peu utilisée en France, comme le confirme une étude de cohorte observationnelle multicentrique récemment publiée, impliquant 7916 patientes et 1700 généralistes. Dans cette étude, la BU n'a été réalisée que dans 24,5 % des cas [60]. Les auteurs évoquent son coût et /ou des installations sanitaires non adaptées pour expliquer la faiblesse d'utilisation de cette méthode.

5.2. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU)

5.2.1. Conditions de prélèvement

L'objectif est de recueillir l'urine vésicale, normalement stérile, en évitant sa contamination, lors de la miction, par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale. La qualité du prélèvement est donc fondamentale pour interpréter les résultats. En pratique de ville, le patient effectue lui-même le prélèvement, selon les explications qui lui ont été données par le personnel de santé et en utilisant le matériel qui lui a été remis. La qualité du prélèvement dépend donc des informations données et de la capacité du patient à les suivre.

Le prélèvement doit être fait au moins 4 heures après une miction pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie. La technique habituellement recommandée chez un patient non sondé consiste à éliminer le 1er jet (20 ml) d'urines pour ne recueillir dans un flacon stérile que les 20-30 ml suivants, au minimum, en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient. Le prélèvement doit avoir lieu après une toilette périnéale soignée des organes génitaux externes, en écartant les grandes lèvres chez la femme et en rétractant le prépuce chez l'homme pour éviter les contaminations. Toute trace d'antiseptique ou de savon, qui risquerait de fausser le résultat, doit être éliminée avec des compresses sèches. Le prélèvement doit être fait avant la mise en place de l'antibiothérapie [2].

Quelques études réalisées chez des patientes ambulatoires n'amènent pas de preuve formelle de la nécessité de la toilette périnéale et du prélèvement du second jet [61,62]. Réalisées dans des contextes particuliers, ces études ne remettent pas en cause les recommandations énoncées ci-dessus pour le prélèvement.

- **Patient incontinent**

Chez la femme

Chez la femme incontinente, un prélèvement après toilette génitale soignée peut être considéré comme acceptable [63]. Le recueil des urines par sondage urinaire à l'aide d'une sonde de petit calibre ne doit donc pas être systématique. Il n'est acceptable que si le recueil des urines lors de la miction est impossible.

Chez l'homme

Chez l'homme, le recueil par sondage urinaire à l'aide d'une sonde de petit calibre est à éviter car facteur de risque de prostatite. Il est préférable de recueillir l'urine au moyen d'un collecteur pénien, voire par cathétérisme sus-pubien en cas de rétention d'urine. Il n'a pas été montré de différences de résultats des ECBU selon que les collecteurs pénien étaient stériles ou simplement propres et selon la durée de mise en place des collecteurs [64].

5.2.2. Conditions de conservation et de transport de l'urine

Les conditions de transport et de conservation de l'urine doivent être adaptées pour éviter la multiplication des bactéries *ex vivo* faussant l'interprétation du test [65,66].

Les urines ne doivent pas être conservées avant analyse plus de 2 heures à température ambiante, mais elles peuvent être conservées jusqu'à 24 heures à +4°C sans modification de la bactériurie. Il existe des milieux de transport stabilisateurs utilisant l'acide borique, en conditionnement unitaire stérile, qui permettent une conservation de l'urine jusqu'à 48 heures à température ambiante sans modification notable de la bactériurie et de la leucocyturie. Cependant, même avec des conditions évitant la pullulation *ex vivo*, la logique est d'analyser rapidement le prélèvement pour guider au plus vite le traitement.

Pour la réalisation des ECBU, il est important de retenir une méthode évitant la pullulation bactérienne ex vivo (analyse immédiate, conservation à +4°C ou recours à un milieu de transport avec acide borique).

5.2.3. Indications de l'ECBU

L'ECBU est indiqué dans toutes les situations d'IU, à l'exception des cystites aiguës simples d'évolution favorable.

Le dépistage par ECBU des colonisations urinaires n'est indiqué que pour certaines populations présentant des risques élevés de complications justifiant un traitement, telles que les femmes enceintes et les personnes devant avoir une manœuvre invasive sur l'arbre urinaire.

5.2.4. Interprétation des ECBU

La décision de prescrire ou non une antibiothérapie se prend après une interprétation correcte des résultats de l'ECBU, qui doit prendre en compte l'état clinique du patient, les conditions de réalisation du prélèvement et l'existence ou non d'une antibiothérapie préalable.

L'ECBU permet d'apprécier de façon quantitative et qualitative la présence d'éléments figurés (leucocytes, hématies, cellules épithéliales) et de micro-organismes (bactéries, *Candida* [non traités ici]). La majorité des infections urinaires est caractérisée par la présence d'une bactériurie et d'une leucocyturie significatives.

5.2.5. Interprétation de l'examen direct

L'examen direct des urines au microscope contribue au dépistage et au diagnostic rapide. Il permet de dépister une bactériurie et de quantifier une éventuelle leucocyturie.

5.2.5.1. Présence de bactéries à la coloration de Gram

La présence de bactéries à l'examen direct réalisé après coloration de Gram, sur une urine homogénéisée non centrifugée et examinée au fort grossissement en immersion (X 1000), correspond à une bactériurie $\geq 10^5$ unités formant colonies (UFC) par millilitre (ml). Un examen direct négatif n'exclut donc pas le diagnostic d'IU.

La coloration de Gram peut avoir une valeur d'orientation du traitement antibiotique en décrivant les bactéries observées et le caractère mono- ou polymicrobien de la bactériurie. La coloration de Gram permet de plus d'objectiver la présence de cellules uro-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.

Consommatrice de temps, la coloration de Gram n'est pas actuellement réalisée de façon systématique pour tous les ECBU. Il est cependant important que cet examen puisse être effectué sur demande du clinicien (tableau clinique bâtarde, BU douteuse, ...).

5.2.5.2. Leucocyturie

La quantification des leucocytes se fait par numération en cellule, par millimètre cube ou par millilitre, sur une urine homogénéisée, non centrifugée.

La leucocyturie est considérée comme le témoin de la réaction inflammatoire survenant au cours d'une IU, sans toutefois en être spécifique. D'autres pathologies peuvent, en effet, être à l'origine d'une leucocyturie, comme une vulvo-vaginite, une néphropathie, un syndrome urétral ou une tuberculose. La présence d'une leucocyturie n'a donc pas une bonne valeur prédictive de la présence d'une bactériurie. Par contre, l'absence de leucocyturie a une bonne valeur prédictive de l'absence de bactériurie (80-90 %) et peut permettre d'exclure l'existence d'une IU dans une population non sondée.

La leucocyturie peut néanmoins être absente dans d'authentiques IU :

- si l'ECBU a été effectué trop tôt (l'apparition de la leucocyturie pouvant être retardée de quelques heures) ;
- chez certains patients (neutropéniques) ;
- si les urines ne sont pas traitées rapidement (les leucocytes ont pu se lyser).

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer, par ordre de fréquence, une souillure, une colonisation urinaire ou une IU débutante. Un deuxième ECBU, pratiqué le lendemain dans des conditions techniques rigoureuses de prélèvement et de conservation, permet le plus souvent de trancher :

- la disparition de la bactériurie significative signe la souillure du premier prélèvement ;
- un résultat identique au premier ECBU est en faveur d'une colonisation urinaire (à noter qu'il peut toutefois exister une leucocyturie significative en cas de colonisation urinaire) ;
- l'apparition d'une leucocyturie est en faveur d'une authentique IU.

Le seuil de leucocyturie retenu comme pathologique est consensuel. Il est fixé à $\geq 10^4$ /ml (ou 10^3 /mm³).

5.2.6. Interprétation de la 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 2 types de colonies différentes, l'analyse n'est pas poursuivie (sauf situation particulière, en concertation avec le clinicien).

5.2.6.1. Nombre d'unités formant colonies (UFC)

Depuis les travaux de Kass en 1960, le seuil traditionnel de 10^5 UFC /ml a évolué. En effet, d'authentiques infections à *E. coli* ont été constatées chez des femmes symptomatiques ayant une bactériurie comprise entre 10^2 et 10^5 UFC /ml [67,68,69,70]. La même constatation a été effectuée chez l'homme [71]. Le seuil peut évoluer également selon l'espèce bactérienne en cause. Ainsi, les staphylocoques comme *S. saprophyticus* ont tendance à former des amas, ce qui diminue la numération en terme d'UFC /ml [72].

En 1995, l'ANDEM avait retenu comme seuils :

- 10^3 UFC /ml pour les cystites simples à « coliformes »,
- 10^5 UFC /ml pour les cystites simples à autres bactéries,
- 10^4 UFC /ml pour les pyélonéphrites.

Cependant, le terme « coliformes », qui englobe *E. coli* et d'autres entérobactéries, n'est pas très usité et mérite d'être explicité pour les cliniciens.

Enfin, les données de la littérature, comme la pratique de tous les jours, soulignent l'existence d'authentiques IU (cystites, pyélonéphrites aiguës, prostatites) à titre bactérien faible [9,67].

Dans un travail élaboré par un groupe de microbiologistes européens associant l'*European Confederation Society of Laboratory Medicine* et l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, le seuil a été adapté non seulement en fonction du micro-organisme isolé à l'ECBU mais également en fonction de la forme clinique [73] :

- Le 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'anomalie de ce tractus, comme *E. coli* et *S. saprophyticus*. Sur un prélèvement du deuxième jet d'urine, si la bactérie isolée est seule ou prédominante, le seuil proposé est de 10^3 UFC /ml.
- Le groupe 2 comprend l'essentiel des entérobactéries, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Corynebacterium urealyticum*, bactéries qui se développent plus souvent sur des terrains à risque et dans un cadre nosocomial. Le seuil proposé quand 1 seul type bactérien est isolé est de 10^3 UFC /ml chez l'homme et de 10^4 UFC /ml chez la femme. Il passe à 10^5 UFC /ml si 2 types bactériens sont isolés.
- Les groupes 3 et 4 font référence respectivement à des bactéries de pathogénicité douteuse (streptocoques B, staphylocoques à coagulase négative autres que *S. saprophyticus*, *Acinetobacter*, ...) ou à des bactéries de la flore péri-urétrale ou vaginale (*Lactobacillus*,

Bifidobacterium, streptocoques alpha-hémolytiques, ...). Un seuil de 10^5 UFC /ml est retenu quand un type bactérien du groupe 3 ou 4 est isolé.

Cette classification européenne introduit une différence de seuil de significativité de la bactériurie pour *E. coli* et pour les autres entérobactéries au cours des cystites simples. Ceci n'est pas consensuel dans la littérature.

5.2.6.2. Situations pratiques fréquentes

La présence de lactobacilles (chez la femme) et /ou d'une flore polymorphe et de nombreuses cellules épithéliales à l'examen direct, avec ou sans leucocyturie, est un indice très évocateur de contamination par la flore péri-urétrale. De même, une culture de lactobacilles ou une culture polymorphe à 10^3 ou 10^4 UFC /ml comportant plus de 2 espèces bactériennes est en général le résultat d'une contamination.

En présence de symptômes urinaires, une bactériurie significative, avec isolement d'1 ou 2 espèces, sans leucocyturie significative peut correspondre à une infection urinaire débutante ou à une infection survenant chez un patient neutropénique. Un ECBU de contrôle permet de confirmer l'infection urinaire.

En présence de symptômes urinaires, l'observation de bactéries en quantité abondante à l'examen direct sans bactériurie significative lors de la culture peut s'observer dans les cas d'IU décapitée par une prise préalable d'antibiotique ou d'IU impliquant une bactérie de culture lente ou difficile sur les milieux usuels.

En cas d'échantillon obtenu par ponction sus-pubienne, tout isolement bactérien doit être considéré comme significatif à un seuil ≥ 10 UFC /ml.

Les valeurs seuils de bactériurie significative, associée à une leucocyturie significative, modifiées en tenant compte de la forme clinique et de l'espèce bactérienne sont en résumé les suivantes :

- $\geq 10^3$ UFC /ml pour les cystites aiguës à *E. coli* et à autres entérobactéries (notamment *Proteus* spp. et *Klebsiella* spp.) ou à *S. saprophyticus*
- $\geq 10^5$ UFC /ml pour les cystites à autres bactéries (notamment entérocoque)
- $\geq 10^4$ UFC /ml pour les pyélonéphrites et prostatites

Dans tous les cas, ces seuils sont à interpréter en fonction des symptômes et du contexte clinique.

6. L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS URINAIRES

L'imagerie est intéressante à plusieurs titres. Elle permet de détecter des anomalies de l'appareil urinaire, d'affirmer l'atteinte parenchymateuse et de rechercher d'éventuelles complications.

Pour chaque examen, les indications seront données dans les chapitres correspondant aux différentes pathologies.

6.1. ECHOGRAPHIE

L'échographie des reins et des voies excrétrices a pour avantages d'être un examen non invasif et facile d'accès. Elle permet de visualiser le contour des reins et d'apprécier l'échogénicité du parenchyme rénal et l'état des voies excrétrices. Elle est cependant peu sensible pour détecter un foyer de pyélonéphrite. Son intérêt principal réside dans la recherche d'une complication avérée : image directe de lithiase, image indirecte de dilatation des voies urinaires en amont d'un obstacle, suppuration intra-rénale ou péri-néphrétique.

Bien que sa valeur dépende du matériel utilisé et de la morphologie du patient, l'échographie détecte la plupart des atteintes nécessitant un geste chirurgical urgent.

Puisque son but est le dépistage de complications potentiellement graves qui ne sont pas nécessairement prédites par l'examen clinique, la logique est de réaliser cet examen rapidement :

sans délai chez un patient en sepsis grave ou en insuffisance rénale aiguë, dans les 24 h pour les autres situations.

Une **radiographie de l'abdomen sans préparation** (ASP) était classiquement associée à l'échographie, à la recherche de calculs radio-opaques. Sauf cas particuliers, l'ASP ne doit plus être réalisé, l'irradiation procurée n'étant pas négligeable pour un rendement diagnostique faible.

Dans les pyélonéphrites aiguës, sauf cas particuliers, il n'y a plus lieu de réaliser un ASP en plus de l'échographie pour rechercher un calcul radio-opaque.

L'échographie prostatique par voie endorectale permet de visualiser les anomalies intra-prostatiques, en particulier les abcès ou les calcifications. Quoique d'un bon rapport sensibilité/spécificité, cette exploration est difficilement supportable en période aiguë car très douloureuse [74]. Par ailleurs, elle est susceptible de déclencher une bactériémie. Il n'est donc pas recommandé de l'effectuer en phase aiguë.

6.2. TOMODENSITOMETRIE (TDM)

Elle est réalisée avec un **scanner** multibarrettes. Elle permet une étude morphologique et « fonctionnelle » de l'appareil urinaire. L'injection de produit de contraste rend en effet possible l'analyse de l'aspect des lésions parenchymateuses rénales aux différents temps de la néphrographie et représente la technique d'imagerie la plus sensible pour détecter un foyer de pyélonéphrite aiguë (PNA) chez l'adulte [75]. Au temps tubulaire, la PNA apparaît sous forme d'hypodensité. Au temps tardif, la PNA apparaît hyperdense. Les reformatages multiplans de coupes épaisses permettent d'obtenir des images de l'arbre urinaire bien supérieures à celles de l'urographie intra-veineuse (UIV).

La TDM a une sensibilité élevée (> 90 %) pour le diagnostic de PNA et la recherche d'abcès du rein. Par contre elle ne permet pas de rechercher un reflux vésico-urétéral, dont le diagnostic repose sur l'urétrocytographie rétrograde et mictionnelle.

L'UIV n'a plus aucune indication dans le champ de l'infection urinaire. Elle doit être remplacée dans tous les cas par le scanner multibarrettes.

6.3. IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM)

Dans l'évaluation des infections rénales aiguës, cet examen n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport au scanner.

L'IRM a par contre une place dans l'exploration de la prostate [76,77] et devrait représenter l'examen de première intention dans les prostatites dont l'évolution est défavorable. Il se pose toutefois en pratique des problèmes d'accès à cet examen.

6.4. URETROCYSTOGRAPHIE RETROGRADE ET MICTIONNELLE

Elle est utile pour rechercher un reflux vésico-urétéral qui pourrait être suspecté devant la récurrence d'épisodes infectieux ou la découverte de cicatrices rénales. Cet examen ne doit être réalisé que sur urines stériles et ne doit donc pas être réalisé à la phase aiguë de l'infection.

7. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT : GENERALITES

Par définition une IU est symptomatique, les signes cliniques permettant de séparer cystite, pyélonéphrite et prostatite. Les traitements des IU diffèrent par leur durée, l'antibiotique choisi, la voie d'administration de cet antibiotique et le type de prise en charge (hospitalière ou ambulatoire).

Les études cliniques évaluant l'efficacité des traitements antibiotiques dans les IU utilisent 2 critères de jugement différents :

- la disparition de la symptomatologie clinique
- et l'éradication bactérienne avec absence de rechute (infection par la même bactérie) ou de récurrence (infection par une autre bactérie),

le critère clinique et le critère microbiologique étant étudiés à court terme (1 à 2 semaines après la fin du traitement) et à long terme (4 à 6 semaines après la fin du traitement).

Du fait de l'évolution des résistances bactériennes (voir chapitre 4), les résultats des études cliniques et des méta-analyses qui en découlent ne peuvent servir de bases exclusives aux choix thérapeutiques.

8. CYSTITES AIGÜES

(Voir Annexe 3)

8.1. CYSTITES AIGUES SIMPLES

8.1.1. Diagnostic clinique

La cystite aiguë se reconnaît facilement sur la base de 3 signes [78] :

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

Chez une femme adulte, la présence des 2 premiers signes, associée à l'absence de prurit et de pertes vaginales, donne une probabilité de cystite aiguë supérieure à 90 % [78].

Outre ces 3 signes classiques, la conférence de consensus française indiquait l'absence de fièvre, l'absence de douleurs lombaires (évocatrices d'une pyélonéphrite) et la présence éventuelle d'une hématurie macroscopique. L'hématurie est fréquente (environ 30 %) et ne constitue pas un signe de gravité de l'infection. Ces signes peuvent survenir de façon plus ou moins brutale. Ils peuvent être isolés ou associés entre eux.

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

8.1.2. Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire, hormis le test par bandelette urinaire, n'est recommandé dans les cystites aiguës simples.

8.1.3. Traitement antibiotique

8.1.3.1. Faut-il un traitement antibiotique ?

En l'absence de traitement antibiotique, l'évolution clinique à court terme peut être spontanément favorable (dans 50 % des cas environ), comme en témoigne les études contre placebo [79,80]. Une éradication bactérienne peut également survenir à court terme sans traitement, mais ceci est plus rare (20 % environ). Les données à long terme sont souvent inexistantes dans ces études. Quelques complications à type de pyélonéphrite ont été décrites dans l'une d'entre elles [80]. Cependant, l'apparition d'une pyélonéphrite chez une femme ayant une cystite aiguë non traitée reste un événement rare [81,82]. Par contre les symptômes urinaires peuvent persister plusieurs mois, y compris en cas d'éradication bactérienne [81]. Les conséquences en terme de qualité de vie peuvent donc être très invalidantes.

Malgré une évolution parfois spontanément favorable, un traitement par antibiotique est justifié dans les cystites aiguës simples.

8.1.3.2. Quels antibiotiques utiliser dans les cystites aiguës simples ?

Par ordre alphabétique :

- **Bêtalactamines et apparentés :**

- **Amoxicilline et amoxicilline + acide clavulanique**

L'amoxicilline et l'amoxicilline + acide clavulanique ont été utilisés pendant de nombreuses années dans cette indication. Actuellement, leur utilisation en traitement probabiliste ne se justifie plus du fait de la fréquence des résistances acquises.

- Céphalosporines

Les céphalosporines par voie orale ou injectable n'ont pas d'indication ici.

- Pivmecillinam

Cet antibiotique est utilisé dans l'indication de cystite aiguë simple depuis plus de 20 ans, essentiellement dans les pays nordiques [83,84].

Essais thérapeutiques

Plusieurs essais cliniques (dont certains sont anciens) ont montré une efficacité clinique et bactériologique satisfaisante pour le pivmecillinam, avec plus de 85 % d'éradication bactérienne [83].

Plus récemment, Nicolle et coll. [85] ont constaté que l'efficacité du pivmecillinam, en traitement de 3 jours et à la dose de 400 mg 2 fois par jour, était inférieure à celle de la norfloxacine 400 mg 2 fois par jour. Dans cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, effectuée chez 955 patientes présentant des symptômes de cystite aiguë depuis moins de 7 jours, l'éradication bactérienne après arrêt du traitement était constatée chez 75 % des patientes sous pivmecillinam contre 91 % des patientes sous norfloxacine ($p < 0,001$). Par contre, aucune différence significative entre les 2 traitements n'était constatée avec une durée de traitement de 7 jours pour le pivmecillinam.

Dans une autre étude [83], Nicolle a comparé les effets du pivmecillinam pris pendant 3 jours à la dose de 400 mg 2 fois par jour à ceux de la molécule prise pendant 7 jours à raison de 200 mg 2 fois par jour. 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 recommandent par conséquent d'utiliser le pivmecillinam en traitement de 7 jours. Une étude récente confirme ces données [86].

Effets indésirables

Les effets indésirables sont peu fréquents dans les différentes études ($< 10\%$). Les principales plaintes sont des troubles digestifs, essentiellement des nausées [83].

Avantages et inconvénients du pivmecillinam dans le traitement des cystites aiguës simples

Avantages :

- Efficacité sur *Staphylococcus saprophyticus*.
- Peu d'effets indésirables.

Inconvénients :

- Traitement long avec nombre important de comprimés.
- Fréquence importante de la résistance acquise ne permettant pas de l'utiliser en France en traitement probabiliste.

• Fosfomycine trométamol

Cette molécule a pour seule indication le traitement de la cystite aiguë simple.

Essais thérapeutiques

L'éradication bactérienne varie globalement entre 75 % et 80 % selon les études [87,88]. L'efficacité clinique est d'environ 85 % [89].

Dans une méta-analyse, publiée en 1996 et analysant les résultats de 15 essais thérapeutiques, la fosfomycine trométamol en prise unique s'est avérée aussi efficace que des traitements de 3 ou 7

jours par norfloxacine, SMX-TMP, amoxicilline + acide clavulanique, acide pipémidique ou nitrofurantoïne [90]. L'efficacité de cette molécule était également comparable à celle des fluoroquinolones en prise unique.

Une autre étude, comparant la fosfomycine trométamol à l'ofloxacine en prise unique, a montré par contre une supériorité de cette dernière, avec 86 % d'éradication bactérienne dans le groupe ofloxacine contre 70 % dans le groupe fosfomycine trométamol ($p < 0,001$) [91].

La comparaison fosfomycine trométamol monodose et acide pipémidique 5 jours a également mis en évidence une différence d'éradication bactérienne, avec respectivement 84 % et 93 % ($p < 0,001$) [92].

Enfin, la FDA a apporté des données allant dans le sens d'une efficacité moindre de la fosfomycine trométamol comparée à celle de la ciprofloxacine, avec respectivement 77 % et 98 % d'éradication bactérienne [93].

A notre connaissance, il n'y a pas d'études sur la fosfomycine trométamol en traitement de 3 jours.

D'autre part, l'une des limites de cette molécule est son absence d'efficacité sur *S. saprophyticus* [94].

Effets indésirables

Les effets indésirables sont peu fréquents ($< 10\%$) dans les essais, essentiellement à type de troubles digestifs. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les allergies sont rares [95].

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

Avantages :

- *Prise unique facilitant l'observance thérapeutique.*
- *Prévalence très faible des résistances acquises pour les entérobactéries.*
- *Absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques.*
- *Bonne tolérance clinique et absence d'effets indésirables graves.*

Inconvénients :

- *Inefficacité sur *Staphylococcus saprophyticus*.*
- *Pas d'études disponibles pour les traitements de 3 jours.*
- *Taux d'éradication tendant à être inférieur à celui des fluoroquinolones (en traitement de 3 jours, en particulier).*

• **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 aiguë non compliquée. La molécule existe sous forme de gélules (structure macrocristalline) ou de comprimés (structure microcristalline). La différence de structure cristalline de la nitrofurantoïne ne justifie pas une différence de posologie entre ces 2 formes pharmaceutiques, les pharmacocinétiques de ces 2 structures ne montrant pas de différences significatives.

Essais cliniques

Selon les études, l'éradication bactérienne varie entre 75 % et 90 % pour les traitements de 7 jours. [88,96]. Ce taux est moins élevé avec les traitements de 3 jours (entre 70 % et 75 %) [97]. Une amélioration des signes cliniques est constatée dans 82 % à 88 % des cas [98,99].

- Comparaison à un placebo

L'efficacité de la molécule a été comparée à celle d'un placebo dans une étude randomisée récente ($n = 166$) [80]. Une amélioration clinique à 7 jours a été notée dans 88 % des cas dans le groupe

nitrofurantoïne contre 52 % des cas dans le groupe placebo ($p = 0,08$). L'éradication bactérienne était statistiquement différente à 3 jours avec 84 % dans le groupe nitrofurantoïne contre 20 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Cette différence était moins élevée à 7 jours ($p = 0,05$) compte tenu d'un pourcentage d'éradication bactérienne spontanée.

- Comparaisons à d'autres antibiotiques

Une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle ($n = 78$), a comparé l'efficacité de la nitrofurantoïne en traitement de 7 jours à celle de la fosfomycine trométamol en prise unique [88]. Les résultats n'ont pas montré de différence significative d'éradication bactérienne à 7 jours (81 % dans le groupe nitrofurantoïne et 87 % dans le groupe fosfomycine) avec une disparition des signes cliniques dans 80 % des cas environ dans chacun des groupes. Les fréquences des effets indésirables (5,6 % dans le groupe nitrofurantoïne et 5,3 % dans le groupe fosfomycine) étaient également comparables, à type essentiellement de nausées et de vomissements.

Une autre étude importante ($n = 713$), randomisée, en double aveugle [96], a comparé la nitrofurantoïne durant 7 jours, le SMX-TMP durant 7 jours et la ciprofloxacine (100 mg) durant 3 jours. Aucune différence significative n'a été constatée entre les 3 groupes concernant l'éradication bactérienne à court terme (dans la première semaine suivant le début du traitement) (88 % dans le groupe ciprofloxacine, 93 % dans le groupe SMX-TMP et 86 % dans le groupe nitrofurantoïne). Par contre l'éradication bactérienne à long terme était significativement meilleure dans le groupe ciprofloxacine (91 % contre 79 % dans le groupe SMX-TMP et 82 % dans le groupe nitrofurantoïne). L'efficacité clinique était comparable pour les 3 groupes, à court et à long terme. Les fréquences des effets indésirables étaient globalement comparables. En analyse de sous-groupes, les nausées étaient plus importantes dans le groupe ciprofloxacine ($p = 0,01$). Il est à signaler que la posologie utilisée dans cette étude pour la ciprofloxacine était beaucoup plus faible que celle utilisée habituellement dans cette indication.

D'autres essais cliniques ont montré une moins bonne efficacité bactériologique (environ 75 %) de la nitrofurantoïne par rapport à celles de fluoroquinolones ou du SMX-TMP (90 % à 95 %) [100].

Plus récemment, Gupta et coll. [99], dans une étude randomisée effectuée chez 338 femmes de 18 à 45 ans ayant une cystite aiguë simple, ont comparé la nitrofurantoïne en traitement de 5 jours (200 mg /j en 2 prises) et le SMX-TMP en traitement de 3 jours (2 cp /j de SMX-TMP forte). Cette étude a montré une efficacité comparable pour les 2 traitements sur les plans clinique et bactériologique. Ceci permet de recommander une durée de 5 jours pour la nitrofurantoïne dans le cadre de la cystite aiguë simple.

Effets indésirables

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et vomissements (7 % à 12 %) [101]. Un effet indésirable grave à type de pneumopathie d'hypersensibilité (dyspnée, toux, fièvre, douleur thoracique et hyperéosinophilie) a été décrit [102]. Cet effet est cependant très rare [101] : sur 121 millions de traitements, une pneumopathie d'hypersensibilité n'a en effet été signalée que chez 0,00094 % des personnes exposées. Ces pneumopathies sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables, notamment des réactions cutanées allergiques et des complications neurologiques ou hépatiques, ont été mis en évidence. La nitrofurantoïne a fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France dont les résultats ont conduit l'AFSSAPS, en décembre 2006, à modifier le RCP (résumé des caractéristiques du produit) et à rappeler aux prescripteurs les effets indésirables possibles et l'augmentation du risque chez les patients traités au long cours.

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 *Staphylococcus saprophyticus*.

Inconvénients :

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

• Quinolones**- Quinolones de première génération**

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

- la fréquence des *E. coli* et autres bactéries résistantes in vitro à ces molécules est plus élevée, par comparaison avec les fluoroquinolones (rapport AFORCOPI-BIO 2007),
- 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 [103,104].

- Fluoroquinolones**Essais thérapeutiques**

Une abondante littérature est consacrée aux fluoroquinolones disponibles en France. Elle révèle un taux d'éradication bactérienne élevé pour les traitements de 3 jours, compris entre 90 et 95 %. Pour les traitements en prise unique, ce taux est plus faible [105,106]. Par contre, il n'a pas été constaté d'avantages avec les traitements de 7 jours, par rapport aux traitements de 3 jours [107].

La norfloxacine et la loméfloxacine ont une AMM pour le traitement des cystites aiguës simples en 3 jours. La loméfloxacine pourrait être privilégiée par rapport à la norfloxacine, sa pharmacocinétique (longue demi-vie permettant une seule prise quotidienne) et son conditionnement adapté (boîte de 3 comprimés) favorisant l'observance.

Les études comparant les fluoroquinolones entre elles ne montrent pas de différences significatives en terme d'efficacité [108,109].

Les essais comparant l'efficacité des fluoroquinolones à celle du SMX-TMP ne montrent pas de différences significatives dans les études où les souches bactériennes sont sensibles aux 2 antibiotiques [110,111]. Par contre, une étude met en évidence une diminution du risque de récurrence infectieuse avec les fluoroquinolones, par comparaison avec le SMX-TMP et la nitrofurantoïne [107].

Inconvénients

Si les fluoroquinolones ont une excellente activité sur les souches sensibles, il existe une augmentation de la résistance acquise diversement appréciée mais pouvant atteindre 10 % en France (rapport AFORCOPI-BIO 2007). Il est donc important d'avoir une stratégie d'épargne de cette classe dans les cystites aiguës simples au profit des pathologies potentiellement plus sévères.

Il faut souligner d'autre part qu'en prise unique et contrairement au traitement de 3 jours, les fluoroquinolones ne sont pas suffisamment actives sur les infections à *S. saprophyticus* [107,112].

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables des fluoroquinolones consistent en des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, une photosensibilisation, des tendinites avec parfois rupture tendineuse (particulièrement avec la péfloxacine), 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.*

- *Traitement court possible, en prise unique ou en cure de 3 jours.*
- *Peu d'effets indésirables.*

Inconvénients :

- *Evolution de la résistance.*
- *Faible efficacité des traitements en prise unique sur *S. saprophyticus* par rapport aux traitements de 3 jours.*
- *Classe thérapeutique précieuse pour d'autres indications.*

- **Sulfaméthoxazole + triméthoprim (SMX-TMP)**

Pendant de nombreuses années, le SMX-TMP a été l'une des molécules de première intention dans le traitement probabiliste des IU. Bien que son efficacité en traitement de 3 jours soit excellente (taux d'éradication compris entre 90 et 95 % - souches sensibles) [110], la fréquence des résistances existant actuellement en France ne permet plus de l'utiliser en traitement probabiliste. Il a en effet été montré que lorsque le taux de résistance dans la population générale devient supérieur à 10-20 %, le risque d'échec clinique et bactériologique est élevé [113]. A noter que pour l'antibiothérapie probabiliste des cystites aiguës de l'enfant (petite fille de plus de 3 ans), l'AFSSAPS a retenu la possibilité de recourir au SMX-TMP, les options thérapeutiques étant moins nombreuses que chez l'adulte (restriction à l'utilisation des fluoroquinolones chez l'enfant) et la réévaluation secondaire du traitement étant possible chez l'enfant (ECBU systématique avant traitement dans ce cas).

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

Avantages :

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

Inconvénients :

- *Effets indésirables parfois sévères.*
- *Fréquence des résistances acquises élevée ne permettant plus de l'utiliser en traitement probabiliste.*

8.1.3.3. Durée du traitement

- **Traitements en prise unique**

Les traitements en prise unique ont été mis en avant lors de la conférence de consensus de 1990 puis placés au centre des recommandations de l'ANAES de 1995. Ils présentent 2 avantages : leur simplicité d'utilisation favorise une bonne observance thérapeutique et les effets indésirables sont rares dans ce cas. Il faut souligner qu'avec ce schéma thérapeutique, les symptômes peuvent persister pendant 2 à 3 jours malgré une efficacité bactériologique. Cette particularité ne doit pas être confondue avec un échec thérapeutique et doit être expliquée à la patiente. Pour un antibiotique donné, l'efficacité est souvent inférieure s'il a été pris en dose unique que si la période de traitement a été plus longue [81]. Ni la fosfomycine trométamol, ni les fluoroquinolones en prise unique ne peuvent traiter une infection à *S. saprophyticus*.

- **Traitements courts (3 jours) versus traitements longs (5 à 10 jours)**

L'impact de la durée du traitement dans les cystites aiguës simples a récemment été étudié par méta-analyse [114]. Trente deux essais randomisés (n = 9605), effectués entre 1980 et 2002, ont été inclus. L'objectif de cette étude était de comparer les résultats d'un traitement court (3 jours) à ceux d'un traitement plus long (5 jours ou plus), en termes de disparition des signes cliniques et d'éradication bactérienne à court (dans les 15 jours suivant le début du traitement) et à long terme (à 8 semaines). Les essais inclus dans cette méta-analyse comparaient des traitements de durée différente effectués soit avec un même antibiotique (quinolone, bêtalactamine ou SMX-TMP essentiellement), soit avec 2 antibiotiques distincts (en particulier, quinolone *versus* SMX-TMP ou bêtalactamine et SMX-TMP *versus* nitrofurantoïne). Concernant l'efficacité clinique à court et à long terme, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Par contre, une différence significative a été constatée, pour l'éradication bactérienne à court terme, dans les essais comparant différentes durées de traitement avec la même molécule (RR : 1,37 ; IC à 95 % : 1,07 à 1,74 ; p = 0,01). Les effets indésirables ont été,

comme prévu, plus fréquents en cas de traitements longs (RR : 0,83 ; IC à 95 % : 0,74 à 0,93 ; p = 0,001).

En conclusion, les auteurs de cette méta-analyse notent qu'un traitement de 3 jours est le plus souvent suffisant, ceci étant particulièrement bien démontré pour les fluoroquinolones et le SMX-TMP.

8.1.3.4. Quel choix pour le traitement antibiotique probabiliste des cystites aiguës simples ?

Les traitements courts, en prise unique ou sur 3 jours, ont l'avantage, nous l'avons vu, de leur simplicité d'utilisation favorisant l'observance. Cependant, l'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de l'évolution des résistances. Ainsi, le choix thérapeutique probabiliste avec un schéma court a été réduit par rapport aux précédentes recommandations françaises (SPILF, 1990 ; ANAES, 1995) du fait de l'augmentation des résistances au SMX-TMP, incitant à ne plus utiliser cet antibiotique dans cette indication, tandis qu'aucune molécule nouvelle n'était mise à la disposition des prescripteurs.

Par ailleurs, 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 un questionnement particulier. Cette classe d'antibiotiques doit être préservée et utilisée en deuxième intention. D'autre part, la péfloxacinine est exclue du fait du risque plus important de tendinopathie qu'elle présente par rapport aux autres fluoroquinolones ayant une AMM dans l'indication de cystite simple. Deux enquêtes de pharmacovigilance conduites par l'AFSSAPS sur la classe des fluoroquinolones ont, en effet, permis de mettre en évidence des taux de déclaration de cas de tendinopathies plus élevés avec la péfloxacinine, y compris avec la forme monodose (Commissions Nationales de Pharmacovigilance, en 1994 et 1997).

Dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste des cystites aiguës simples, une place a ainsi été redonnée au traitement long par nitrofurantoïne.

Compte-tenu des résistances acquises, les molécules suivantes ne peuvent plus être recommandées en traitement probabiliste :

- bêta-lactamines et apparentés : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, céphalosporines de première génération, céphalosporines de deuxième génération, pivmecillinam ;
- SMX-TMP.

Les traitements par voie parentérale n'ont aucune place dans le cadre de la cystite aiguë simple.

La fosfomycine-trométamol est privilégiée en 1^{ère} intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones et en raison de sa simplicité d'utilisation par rapport à la nitrofurantoïne qui ne se prête pas aux traitements courts.

Pour la 2^{ème} intention, le choix entre nitrofurantoïne et fluoroquinolone peut être guidé par les antécédents d'exposition aux antibiotiques du sujet (risque aggravé de résistance aux fluoroquinolones en cas de prise d'une molécule de la famille des quinolones dans les 6 mois précédents, quelle qu'en ait été l'indication) et les possibilités d'observance thérapeutique.

La fosfomycine trométamol et les fluoroquinolones en monodose étant peu actives vis-à-vis de *Staphylococcus saprophyticus*, il est proposé en cas de suspicion d'infection à cette bactérie (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) de privilégier soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours, soit une fluoroquinolone pendant 3 jours (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine).

Les antibiotiques recommandés en traitement probabiliste des cystites aiguës simples sont :

- en première intention :
 - la fosfomycine trométamol en prise unique.
- en deuxième intention (par ordre alphabétique) :
 - soit la nitrofurantoïne durant 5 jours,

- soit une fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine) ou en traitement de 3 jours (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine ou ofloxacine).

En cas de suspicion d'infection à *S. saprophyticus* (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) :

- soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours,
- soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) pendant 3 jours.

8.1.3.5. Surveillance

Une consultation systématique avec réalisation d'un ECBU ou d'une BU post-traitement n'est pas recommandée.

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

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

8.2. CYSTITES AIGUES COMPLIQUEES

(Voir Annexe 3)

Sont exclues de ce chapitre :

- la cystite de la femme de plus de 65 ans n'ayant aucune comorbidité, qui est à considérer et à traiter comme une cystite simple ;
- la cystite de l'homme qui est (sauf exceptions) à considérer et à traiter comme une prostatite.

8.2.1. Diagnostic clinique

En plus des signes de cystite, il peut également exister des signes cliniques témoignant d'une anomalie urologique sous-jacente. L'évolution est souvent marquée par des récurrences infectieuses si les facteurs favorisant les complications persistent.

8.2.2. Particularités chez les sujets âgés

L'état des fonctions supérieures joue un rôle important dans les manifestations cliniques. Il faut tenir compte de l'âge physiologique plutôt que de l'âge indiqué par l'état civil du patient.

La présentation peut être paucisymptomatique. La cystite peut être révélée par un épisode d'incontinence urinaire aiguë inexplicite [115], des chutes, des troubles de l'appétit, une augmentation de la dépendance.

Il est nécessaire de faire la différence entre cystite et colonisation urinaire, très fréquente dans cette population, la distinction étant souvent difficile [116].

8.2.3. Examens complémentaires

Un ECBU orienté par la BU doit être systématiquement réalisé. Une autre étiologie doit être recherchée si la BU est négative. Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication.

Dans le cadre d'une suspicion de rétention aiguë d'urine, une mesure simplifiée du résidu vésical post-mictionnel par ultrason (exemple : *Bladder-scanTM*) doit être réalisée ou, à défaut, une échographie de l'appareil urinaire [117,118]. Cette mesure est particulièrement utile chez les personnes âgées.

8.2.4. Traitement des cystites compliquées

Il est proposé ici une attitude pragmatique, les études étant peu nombreuses et de faible valeur.

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

Comme dans les IU nosocomiales [5], le principe est ici également de différer l'antibiothérapie pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme, si la clinique le permet. Ceci repose sur le fait que, dans ces situations, il existe un risque non négligeable d'échec mais aussi de sélection d'une bactérie encore plus résistante.

Schématiquement, on se trouve devant l'une ou l'autre des situations suivantes :

- le traitement ne peut pas être retardé (importance des symptômes, terrain, ...) dans l'attente des résultats de l'antibiogramme et un traitement probabiliste devra être instauré ;
- 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.

Cette attitude est néanmoins à moduler selon les cas : telle patiente peu exposée aux antibiotiques (pour quelque raison que ce soit) et sans passé d'IU à bactérie multi-résistante pourra bénéficier d'un traitement probabiliste d'emblée par souci de pragmatisme (éviter d'avoir à revoir la patiente) et ceci même si la tolérance des symptômes est acceptable et compatible avec un schéma anti-infectieux différé.

Le traitement probabiliste recommandé est :

- en première intention, la nitrofurantoïne pendant 7 jours,
- en deuxième intention :
 - soit le céfixime pendant au moins 5 jours [119,120], en soulignant que cette molécule fait courir un risque relativement élevé de colite pseudomembraneuse à *Clostridium* [121] ;
 - soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine, loméfloxacine ou norfloxacine) pendant au moins 5 jours.

L'antibiothérapie probabiliste des infections urinaires compliquées doit être systématiquement réévaluée après réception des résultats de l'antibiogramme.

Le traitement établi en fonction des résultats de l'antibiogramme peut faire appel à (par ordre alphabétique) :

- amoxicilline
- ou amoxicilline + acide clavulanique
- ou céfixime
- ou une fluoroquinolone. Les quinolones de première génération ne sont pas recommandées même si elles sont sensibles au niveau de l'antibiogramme. Les fluoroquinolones sont à éviter si l'antibiogramme révèle une résistance aux quinolones de première génération car cela constitue souvent un risque d'évolution vers un mutant de haut niveau de résistance.
- ou nitrofurantoïne
- ou pivmecillinam
- ou SMX-TMP

8.2.5. Durée de l'antibiothérapie dans les cystites compliquées

Les traitements en prise unique ne doivent pas être utilisés dans cette indication étant donné leur moindre efficacité clinique et microbiologique.

La question de la durée optimale de traitement a été étudiée chez les patientes de plus de 65 ans. Elle a fait l'objet d'une méta-analyse récente incluant 13 essais thérapeutiques [122]. Parmi ces essais, 6 comparaient un traitement en prise unique et un traitement court (de 3 à 6 jours), 3 comparaient un traitement en prise unique et un traitement long (de 7 à 14 jours) et 4 comparaient un traitement court et un traitement long. Dans 5 études seulement, le même antibiotique était utilisé sur des durées de traitement différentes, ces études étant les plus pertinentes pour répondre à la

question. Les résultats ont montré une meilleure éradication bactérienne dans les traitements courts et longs par rapport aux traitements en prise unique (RR : 1,84 ; IC à 95 % : 1,18 - 2,86). Par contre, l'efficacité clinique et la fréquence des récidives à long terme étaient comparables. Les effets indésirables étaient moins importants et le traitement mieux accepté dans le groupe traité en prise unique. Finalement, les auteurs concluaient qu'ils ne pouvaient déterminer une durée optimale de traitement chez les femmes de plus de 65 ans, la qualité des études étant globalement médiocre.

Par ailleurs, une étude randomisée en double aveugle incluant 183 patientes de plus de 65 ans a évalué la ciprofloxacine (250 mg) en traitement soit de 3 jours soit de 7 jours. Les résultats ont été comparables sur le plan clinique et microbiologique. Il n'y a donc pas eu de bénéfice, dans cette étude, à poursuivre le traitement au-delà de 3 jours [123].

Au total, chez les patientes de plus de 65 ans, la durée optimale de traitement n'a pu être déterminée. Les traitements en prise unique seraient moins efficaces que les traitements courts et longs. L'intérêt de poursuivre le traitement au-delà de 3 jours a été remis en question dans cette population. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour régler ce point.

Les traitements en prise unique ne doivent pas être utilisés dans les cystites compliquées. La fosfomycine trométamol ainsi que les fluoroquinolones en prise unique n'ont pas de place ici.

En fonction de la molécule, les durées proposées dans la littérature sont pour :

- l'amoxicilline : au moins 5 jours,
- l'amoxicilline-acide clavulanique : au moins 5 jours,
- le céfixime : au moins 5 jours,
- les fluoroquinolones : au moins 5 jours,
- la nitrofurantoïne : au moins 7 jours,
- le pivmecillinam : au moins 5 jours,
- le SMX-TMP : au moins 5 jours.

8.3. CYSTITES AIGUËS RECIDIVANTES

(Voir Annexe 3)

Une cystite est considérée comme récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes de cystite aiguë simple sur une période de 12 mois [124]. Une récurrence survient chez 20 % à 30 % environ des patientes ayant présenté une cystite aiguë [125].

Des facteurs favorisants ont été isolés chez la jeune femme [126] : activité sexuelle, utilisation de spermicides, première IU survenue avant l'âge de 15 ans, antécédent de cystites chez la mère.

Une étude réalisée chez des femmes ménopausées [127] a constaté d'autres facteurs de risque dans cette population : prolapsus vésical, incontinence urinaire, résidu vésical post-mictionnel (facteurs correspondant à des anomalies de l'arbre urinaire – on rejoint ici la problématique des IU compliquées). Un facteur prédisposant personnel est également retrouvé dans cette étude avec un risque plus élevé d'IU récidivantes après la ménopause en cas d'antécédents d'IU avant la ménopause. La carence hormonale, non évaluée dans cette étude, contribue pour les auteurs à la survenue d'IU récidivantes dans la mesure où ils avaient constaté dans une précédente étude une réduction marquée du risque d'IU récidivantes chez des femmes recevant de l'estriol intravaginal par comparaison avec le groupe recevant un placebo [128]. Ce dernier point reste débattu.

Facteurs favorisant les cystites récidivantes :

- activité sexuelle,
- utilisation de spermicides,
- première IU avant l'âge de 15 ans,
- antécédent maternel de cystites.

Chez les femmes ménopausées :

- prolapsus vésical,
- incontinence urinaire,
- résidu vésical post-mictionnel.

8.3.1. Diagnostic clinique

Voir le chapitre cystite aiguë simple

8.3.2. 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.

Dès le diagnostic de cystite récidivante, un bilan étiologique est nécessaire. Il doit être orienté au cas par cas et comportera systématiquement un ECBU. Certains auteurs contestent toutefois l'intérêt d'un bilan systématique chez la jeune femme sans antécédents urologiques [129].

L'ECBU n'est pas nécessaire ensuite à chaque épisode. Il peut être effectué si la patiente ne répond pas au traitement probabiliste [124].

8.3.3. Traitement antibiotique curatif probabiliste

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple. Le choix de la molécule tiendra compte des antécédents de prescription afin de ne pas utiliser systématiquement le même antibiotique.

Un ECBU est recommandé si l'évolution est défavorable. Le traitement sera alors guidé par le résultat de l'antibiogramme selon le même principe que pour les cystites compliquées.

Traitement sur prescription médicale géré par la patiente

La prise d'un traitement, gérée par la patiente elle-même après réalisation d'une bandelette urinaire (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 [130,131]. Les résultats ont montré la satisfaction des patientes et l'efficacité de la méthode qui présente 2 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,
- on limite ainsi les antibioprofylaxies au long cours et les risques d'une exposition prolongée aux antibiotiques (voir chapitre suivant).

L'inconvénient de la méthode est que la patiente peut être amenée à répéter les cures d'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 1 à 2 fois par an.

8.3.4. Traitement prophylactique

La question du traitement préventif se pose dans les IU récidivantes. Différentes stratégies ont été utilisées, médicamenteuses ou non.

8.3.4.1. Traitement prophylactique non antibiotique

- **La canneberge**

La canneberge est une petite plante (*Vaccinium macrocarpon*) qui pousse presque exclusivement en Amérique du Nord et qui est utilisée depuis plusieurs années dans la prévention des infections urinaires. Elle empêcherait la fixation des bactéries à la paroi urothéliale, inhibant ainsi leur développement [132,133]. La majorité des études sur la canneberge a été réalisée avec *E. coli*.

La *Cochrane Library* a publié en 2004 une revue systématique incluant 7 études ayant pour objectif d'analyser l'efficacité de la canneberge pour prévenir les IU symptomatiques [134]. Deux études ont été retenues pour une méta-analyse dont les résultats semblaient effectivement indiquer que la canneberge diminue le nombre de cystites récidivantes chez les femmes.

En 2004, l'AFSSA a publié un rapport sur la canneberge qui indique : « Les données présentées suggèrent que la consommation de jus de *Vaccinium macrocarpon* (contenant 36 mg de proanthocyanidines [PAC] mesurées) conduit à une diminution de la fréquence des infections urinaires dues à certains *E. coli* uropathogènes présentant des *P-fimbrae*, chez des femmes adultes. »

Le rapport initial concernait un jus concentré, une poudre de jus concentré atomisé (90 % de la matière sèche) et le « cocktail /nectar » de jus de canneberge à 25 % de jus et 13 % de sucre ajouté. En 2007, l'AFSSA a rendu un nouveau rapport qui indique : « l'allégation *contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries E. coli sur les parois des voies urinaires* peut être acceptée pour les produits : canneberges fraîches /congelées et purée de canneberge dont la matrice est similaire aux produits pour lesquels l'allégation est déjà acceptée, et sous réserve d'une consommation journalière des quantités du produit apportant 36 mg de PAC. »

Par ailleurs, certains arguments commerciaux, comme l'importance de consommer l'ensemble des composants de la baie, ne sont pas validés par l'AFSSA.

N'est concernée ici que *Vaccinium macrocarpon* ou grande airelle rouge nord américaine et non d'autres canneberges trouvées en Europe (*oxycoccus et vitis idae*).

Ces 36 mg de PAC quotidiens entraînent une réduction de l'adhérence des colibacilles à la paroi de l'épithélium vésical, qu'il s'agisse des colibacilles de type P [135] ou des colibacilles de type 1 [136], cet effet ayant été montré avec le cocktail de canneberge (300 ml) [135,136] et avec 1 seule gélule [137].

Il faut noter que les PAC ne sont détectables en pratique clinique courante que de façon indirecte par leur effet anti-adhérent. Il serait souhaitable que les produits qui n'ont pas démontré d'effet anti-adhérent *in vitro* sortent de ce type de recommandations.

Le jus de raisin qui ne comporte que des PAC de type B n'a pas d'effet anti-adhérent sur *E. coli* puisque seules les PAC de type A possèdent cet effet.

Aucun effet indésirable grave après utilisation de canneberge n'a été recensé à ce jour. Aucune contre-indication formelle n'existe mais la prudence s'imposerait chez les patientes sujettes aux lithiases [138]. Plusieurs cas cliniques révélant une possible interaction avec la warfarine ont été signalés [139,140,141].

Les produits à base de canneberge sont disponibles dans les officines françaises sous forme de comprimés et de jus. Ils pourraient être intéressants dans la prise en charge des infections urinaires récidivantes de la femme en permettant une diminution de la consommation d'antibiotiques. En effet, s'ils ne remplacent pas le traitement antibiotique de la cystite, ils éviteraient, en prévenant les récurrences, des antibiothérapies à répétition. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser leur efficacité et leurs effets indésirables à court et à long terme. Il reste également à identifier la dose et la forme pharmaceutique optimales et à évaluer l'observance au long cours des différentes présentations.

- **La méthénamine**

L'effet prophylactique de l'hippurate de méthénamine a été évalué dans une revue Cochrane de 2004 [142] qui a retenu 11 essais randomisés. Leur méthodologie étant discutable, ces essais n'ont pas pu apporter la preuve de l'efficacité de l'hippurate de méthénamine en prévention des infections urinaires.

En France, il existe une spécialité à base de méthénamine indiquée dans le traitement d'appoint des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire. Ce traitement ne peut pas être recommandé dans le traitement prophylactique des cystites récidivantes.

- **Le nitrate d'argent en instillations**

Il n'a jamais été démontré d'efficacité de cette méthode qui ne doit plus être utilisée.

8.3.4.2. Mesures prophylactiques non médicamenteuses

Les rapports sexuels peuvent être à l'origine d'IU récidivantes. Si de façon répétée, une IU survient dans les 24 à 48 heures suivant un rapport sexuel, il convient de recommander une miction post-coïtale systématique et, si possible, l'arrêt de l'utilisation des spermicides, qui peuvent déséquilibrer la flore vaginale normale et favoriser une colonisation par *E. Coli* [126,143].

Par ailleurs, certaines mesures hygiéno-diététiques visant à réduire le risque d'IU sont classiquement recommandées, notamment :

- une diurèse suffisante et donc des apports hydriques suffisants,
- des mictions non retenues,
- une régularisation du transit intestinal.

Mesures préconisées en cas d'IU récidivantes :

- apports hydriques suffisants (≥ 1500 ml /j),
- miction non retenues,
- régularisation du transit intestinal.

Mesures complémentaires en cas d'IU récidivantes après les rapports sexuels :

- miction post coïtale,
- arrêt d'utilisation de spermicides.

8.3.4.3. Traitement prophylactique antibiotique

Si des IU récidivantes persistent malgré les différentes mesures évoquées ci-dessus, une antibioprofylaxie peut être proposée [125]. A ce jour, aucune molécule n'a d'AMM spécifique pour cette indication.

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

- de la sévérité des symptômes,
- du rapport bénéfice /risque,
- des facteurs de risque,
- des résistances bactériennes,
- des effets indésirables potentiels.

Les études cliniques

Différentes molécules ont été utilisées dans cette indication et divers schémas tentés : traitements quotidiens au long cours, en prise séquentielle (par semaine, par mois, post-coïtale) ou gérés par la patiente elle-même.

Une méta-analyse récemment publiée a évalué, à partir de 19 études, la tolérance et l'efficacité (pendant le traitement et à l'arrêt de celui-ci) d'une antibioprofylaxie chez la femme, en l'absence de grossesse [125]. L'antibioprofylaxie était comparée à un placebo dans 10 études. Deux antibiotiques différents étaient comparés dans 6 études et 2 études comparaient la même molécule donnée selon des schémas différents. Une étude comparait antibiotique et mesures non médicamenteuses.

- Etudes contre placebo (n = 430)

Dans tous les essais cliniques, sauf 1, les résultats confirmaient une meilleure efficacité de l'antibiotique par rapport au placebo pour diminuer les récides (0 à 0,9 récide microbiologique par personne et par an dans le groupe antibiotique *versus* 0,8 à 3,6 dans le groupe placebo).

Le suivi après arrêt du traitement prophylactique n'était décrit que dans 2 études. Les résultats montraient que l'efficacité de la prophylaxie ne durait que pendant le traitement.

- Etudes sur des molécules différentes (n = 458)

Les molécules suivantes ont été comparées entre elles : norfloxacine, nitrofurantoïne, triméthoprime, céphalosporines de première génération et SMX-TMP. Aucune différence significative entre les différentes molécules n'a été mise en évidence.

- Etudes sur des schémas thérapeutiques différents avec la même molécule (n = 513)

La première étude, qui comparait une prise hebdomadaire à une prise mensuelle de péfloxacin (400 mg), a montré une supériorité de la prise hebdomadaire, avec des fréquences d'effets indésirables comparables dans les 2 groupes.

La deuxième étude, qui évaluait la ciprofloxacine à la dose de 250 mg soit en prise post-coïtale soit en prise quotidienne, a montré des résultats comparables dans les 2 groupes que ce soit en terme d'efficacité ou en terme d'effets indésirables.

Aucune étude n'a évalué prise quotidienne *versus* prise hebdomadaire.

En résumé, certains éléments peuvent être dégagés de ces études, malgré leur hétérogénéité méthodologique :

- La prise d'une antibioprofylaxie permet une diminution des récives cliniques et microbiologiques par rapport au placebo, au prix d'une fréquence élevée (parfois > 20 %) d'effets indésirables (nausées, allergie, candidose vaginale).

- L'antibioprofylaxie post-coïtale semble aussi efficace qu'un traitement quotidien lorsque les rapports sexuels sont en cause.

- Parmi les antibiotiques comparés entre eux (céphalosporines de première génération, SMX-TMP, nitrofurantoïne, fluoroquinolones), aucun n'a montré de supériorité en prophylaxie des IU récidivantes.

Les antibiotiques recommandés

Malgré des études ayant montré leur efficacité, les fluoroquinolones et les céphalosporines ne peuvent pas être recommandées en antibioprofylaxie en raison du risque de sélection de résistances acquises, alors que ces classes d'antibiotiques sont particulièrement précieuses pour le traitement curatif des IU sévères.

Le triméthoprime serait une option thérapeutique possible mais il n'est pas disponible actuellement en France.

Posologies et durée de traitement

Les molécules recommandées en antibioprofylaxie sont [144] :

- la nitrofurantoïne (50 mg, 1 fois /jour, le soir),
 - le SMX-TMP (dosage « adulte », 400 mg de SMX + 80 mg de TMP : 1 cp /jour ; dosage « forte », 800 mg de SMX + 160 mg de TMP : ½ cp /jour),
- chez des patientes informées des risques d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules.

La durée de traitement est controversée. En pratique, elle est d'au moins 6 mois [125]. Les patientes doivent être informées que l'effet prophylactique disparaît à l'arrêt du traitement, sauf si l'on a pu corriger d'éventuels facteurs favorisants durant cette période. La prescription doit être réévaluée régulièrement (au moins 2 fois par an).

Les quinolones et fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas recommandées en antibioprofylaxie en raison du risque d'émergence de résistances.

8.3.5 Stratégies de prise en charge des IU récidivantes

En se fondant sur les différentes études publiées, il est possible de proposer différentes stratégies thérapeutiques prophylactiques des infections urinaires récidivantes, la recherche et la prise en charge des facteurs de risque d'infection étant un préalable à la mise en place d'une antibioprofylaxie.

- **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 [125]. Une dose prophylactique d'antibiotique est prise par les patientes dans les 2 heures suivant chaque rapport sexuel. Les antibiotiques utilisés sont ceux précédemment cités [145].

Une étude correctement effectuée a montré qu'une prophylaxie post-coïtale était aussi efficace qu'une prophylaxie continue tout en permettant de réduire des 2/3 la consommation d'antibiotiques [146].

- **Infections urinaires très fréquentes et /ou invalidantes**

Une antibioprofylaxie continue à long terme (d'au moins 6 mois) peut être proposée, avec une réévaluation régulière. Ces prophylaxies sont globalement sans effet sur l'histoire naturelle de la maladie et le risque de récurrence au même rythme à l'arrêt du traitement est élevé. D'où l'importance d'essayer d'agir durant la période de traitement sur les facteurs favorisants ayant pu être identifiés.

- **Infections urinaires peu fréquentes ou peu invalidantes**

Plutôt qu'une antibioprofylaxie, on proposera le traitement de chaque épisode, certaines patientes gérant elles-mêmes ce traitement après réalisation d'une bandelette urinaire.

9. PYELONEPHRITES AIGÜES (PNA)

Les pyélonéphrites aiguës (PNA) simples et les PNA compliquées correspondent à des situations cliniques très différentes justifiant des prises en charge distinctes.

9.1. PYELONEPHRITES AIGÜES SIMPLES

(Voir Annexe 3)

9.1.1. Clinique

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

- fièvre ± frissons,
- douleurs de la fosse lombaire, souvent discrètes voire absentes. Ces douleurs sont le plus souvent unilatérales, à irradiation descendante vers les organes génitaux. Elles sont spontanées ou provoquées par la palpation ou la percussion de la fosse lombaire,
- éventuellement, empatement à la palpation.

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

Il est à souligner que les essais cliniques n'utilisent pas tous les mêmes critères pour le diagnostic clinique de pyélonéphrite [147].

9.1.2. Examens complémentaires

9.1.2.1. Examens biologiques

Deux examens sont à pratiquer en urgence :

- une bandelette urinaire, dans le seul but de conforter l'orientation diagnostique (leucocytes ou nitrites positifs). Un test négatif (absence de leucocytes et de nitrites) fait rechercher en priorité une autre cause mais ne permet cependant pas d'écarter formellement le diagnostic.
- un ECBU avec antibiogramme. Les seuils à retenir pour les PNA sont de 10^4 UFC /ml pour la bactériurie et de 10^4 /ml pour la leucocyturie.

En cas de sepsis grave, des hémocultures doivent être pratiquées. Les résultats des études indiquent qu'il existe une bactériémie chez 10 à 20 % des patientes hospitalisées pour PNA simple. L'existence d'une hémoculture positive dans ce contexte ne fait pas rentrer la patiente dans le cadre des PNA compliquées et n'est pas synonyme de mauvais pronostic [9,105].

Il n'y a pas lieu de demander systématiquement d'autres examens biologiques (NFS, CRP, créatinine) dans les PNA simples d'évolution favorable.

9.1.2.2. Examens d'imagerie

Certains auteurs considèrent que l'imagerie n'est pas utile chez la femme jeune faisant une première PNA simple, s'il n'y a pas de signes de gravité et si l'évolution est favorable après 48-72 heures d'antibiothérapie [148].

Une échographie rénale et vésicale reste néanmoins recommandée en première intention, notamment par différentes sociétés savantes (SFR, SPILF, ANDEM, EAU). Cet examen, non invasif, sans danger et facile d'accès doit être réalisé dans les 24h. Il permet notamment d'éliminer une malformation sous jacente (hydronéphrose par exemple), une lithiase ou une complication (pyonéphrose, abcès, par exemple) et permet de vérifier qu'il n'existe pas d'obstacle ou de dilatation sur les voies urinaires qui imposeraient un drainage chirurgical en urgence.

L'abdomen sans préparation, classiquement réalisé en association avec l'échographie, expose à un risque d'irradiation pour un bénéfice faible. Cet examen n'est donc plus recommandé.

La tomodensitométrie (TDM) (ou uroscanner) n'est pas recommandée en première intention. Par contre, cet examen doit être envisagé en cas de doute diagnostique ou d'évolution défavorable (abcès par exemple) ou pour préciser une anomalie dépistée à l'échographie.

Dans les PNA simples, une échographie est recommandée dans les 24h, à la recherche d'un obstacle avec dilatation des voies urinaires justifiant un drainage chirurgical en urgence.

L'uroscanner n'est pas recommandé en première intention.

Dans les PNA simples récidivantes, la recherche d'un reflux (rare à l'âge adulte) peut être effectuée par cystographie, une fois les urines stérilisées. L'indication doit être discutée après avis spécialisé. Il est à noter que la tomodensitométrie n'est pas l'examen de choix pour la recherche d'un reflux.

9.1.3. Traitement de la PNA simple

9.1.3.1. Traitement ambulatoire ou hospitalier ?

De nombreuses études ont confirmé la possibilité de traiter les PNA en ambulatoire chez des patientes sélectionnées [149,150,151,152,153]. Ceci repose en partie sur l'existence d'un traitement efficace par voie orale.

Certaines situations conduisent toutefois à une hospitalisation :

- signes de gravité (sepsis grave notamment),
- forme hyperalgique,
- doute diagnostique,
- impossibilité de réaliser le bilan (ECBU, échographie) en ambulatoire,
- vomissements rendant impossible un traitement par voie orale,
- conditions socio-économiques défavorables,
- doutes concernant l'observance du traitement.

9.1.3.2. Traitement médical

Le traitement repose sur l'antibiothérapie et doit être débuté sans attendre les résultats bactériologiques. Il sera modifié, si nécessaire, en fonction de ces résultats. Le but du traitement est de guérir l'infection en stérilisant le parenchyme rénal et d'éviter les récurrences infectieuses et les lésions séquellaires (cicatrices corticales).

Les antibiotiques recommandés dans les PNA doivent avoir une activité bactéricide et un spectre englobant 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 et une résorption rapide, avec un pic sérique précoce et suffisamment élevé lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Antibiothérapie probabiliste

En prenant en compte les critères cités ci-dessus, les molécules suivantes ne sont pas recommandées en traitement probabiliste du fait de leur taux de résistance : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique et SMX-TMP. La nitrofurantoïne et la fosfomycine trométamol, utilisées dans les cystites, sont exclues ici, leurs faibles concentrations sériques ne permettant pas d'envisager leur utilisation dans les infections parenchymateuses.

Les fréquences respectives des résistances d'E. coli à l'amoxicilline, l'amoxicilline /acide clavulanique et le SMX-TMP ne permettent pas de recommander ces molécules en traitement probabiliste des PNA.

Les propositions de l'ANDEM de 1996 restent globalement valides pour le traitement probabiliste des PNA simples [2]. Le choix du traitement probabiliste est moins controversé que pour les cystites. Il repose essentiellement sur 2 familles d'antibiotiques : les fluoroquinolones et les C3G. Les aminosides en monothérapie et l'aztréonam peuvent être utilisés en traitement de deuxième intention dans des situations particulières.

- **Fluoroquinolones**

L'intérêt de ces antibiotiques dans cette pathologie a été largement démontré [81,105,154]. Il repose notamment sur leur spectre antibactérien et leurs caractéristiques pharmacologiques entraînant des concentrations élevées dans le parenchyme rénal [155]. Cette classe dispose également d'une excellente biodisponibilité permettant un traitement par voie orale très précoce, voire d'emblée dans les formes peu sévères [149].

Les recommandations de l'ANDEM plaçaient certaines fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacine) en traitement de première intention, par voie orale ou parentérale. Ces 2 molécules restent recommandées.

Plus récemment, en 2005, la lévofloxacine a obtenu une AMM en France pour le traitement des PNA simples. Plusieurs essais cliniques ont montré que cette molécule avait une efficacité comparable à celle de certaines autres fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine et la loméfloxacine [156,157,158]. La demi-vie sérique de la lévofloxacine, située entre 6 et 8 heures, permet une seule prise par jour, contrairement à la ciprofloxacine ou à l'ofloxacine qui nécessitent 2 prises par jour. Dans cette indication, le spectre plus large de la lévofloxacine, qui englobe le pneumocoque, n'est pas un avantage.

La norfloxacine (voie orale uniquement), la loméfloxacine et la péfloxacine ont une AMM dans les PNA. Ces molécules ne sont pas recommandées ici car leurs données microbiologiques et pharmacologiques, comme leurs balances bénéfice /risque, ne sont pas en leur faveur par rapport aux autres fluoroquinolones précédemment citées. La norfloxacine et la loméfloxacine ont des paramètres pharmacocinétiques entraînant potentiellement une moins bonne activité [159]. La péfloxacine a plus d'effets indésirables (tendinopathies notamment) que les autres fluoroquinolones sans avoir d'avantages thérapeutiques.

Les fluoroquinolones recommandées en traitement probabiliste des PNA simples sont par ordre alphabétique :

- ciprofloxacine,
- lévofloxacine,
- ofloxacine.

La voie orale doit être utilisée d'emblée chaque fois que possible. La voie IV ne doit être utilisée que si la voie orale est impossible.

Les durées de traitement par fluoroquinolones ont évolué par rapport aux anciennes recommandations. L'efficacité d'un traitement de 7 jours de ciprofloxacine a en effet été démontrée par Talan et coll. [154], par comparaison avec un traitement de 14 jours de SMX-TMP. Dans cet essai, le pourcentage de guérison 4 à 11 jours après la fin du traitement a été de 99 % pour les femmes traitées par 7 jours de ciprofloxacine contre 85 % pour celles traitées par 14 jours de SMX-TMP ($p = 0,004$). 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 SMX-TMP (18 %) [154].

Après cette étude, la durée validée pour les traitements par fluoroquinolones a été de 7 jours [81], modulée néanmoins en fonction des caractéristiques du patient et de l'évolution clinique pouvant justifier un traitement prolongé.

La durée de traitement peut être raccourcie à 7 jours pour les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine).

- **Céphalosporines**

Compte tenu de l'évolution des résistances et des résultats des essais cliniques, seules les C3G sont recommandées [2,160].

- **C3G par voie parentérale : céfotaxime (IM /IV) et ceftriaxone (IM /IV /SC)**

Parmi les C3G parentérales, le choix doit s'orienter vers la ceftriaxone ou le céfotaxime, compte tenu des résultats des études cliniques, des données microbiologiques et des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces molécules [161,162].

- **C3G par voie orale en relais de la voie parentérale**

Seul le céfixime peut être retenu, les autres C3G orales disponibles en France n'ayant pas d'AMM dans cette indication [2]. Dans une étude prospective ouverte, randomisée, Sanchez et coll. [160] ont comparé 2 schémas thérapeutiques par C3G, chez 144 femmes présentant une PNA non compliquée. Pendant 10 jours, le groupe A a reçu 1g par jour de ceftriaxone IV tandis que le groupe B recevait une injection IV initiale de ceftriaxone (1g) suivie d'un traitement oral de céfixime (400 mg /jour). L'évaluation clinique et bactériologique effectuée après 3 jours de traitement a mis en évidence des taux de guérison clinique de 91 % dans le groupe A et de 92 % dans le groupe B, ainsi que des cultures négatives pour l'ensemble des patients des 2 groupes. La tolérance a été satisfaisante dans les 2 groupes. Les auteurs concluent qu'un traitement de céfixime *per os* suivant une injection de ceftriaxone est aussi efficace qu'un traitement parentéral de ceftriaxone, un schéma thérapeutique oral permettant de traiter plus facilement les PNA en ambulatoire. L'absence de différence significative entre les données cliniques et bactériologiques des 2 groupes après 3 jours de traitement ne permet cependant pas d'affirmer l'équivalence entre les 2 traitements. Nous ne disposons pas de données à plus long terme, ce qui rend difficile l'interprétation de cette étude.

Contrairement aux fluoroquinolones, les C3G (ceftriaxone et céfotaxime) doivent être utilisées par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou plus récemment sous-cutanée pour la ceftriaxone) tant que l'infection n'est pas parfaitement maîtrisée [9]. En effet, bien qu'il ait une AMM pour le traitement initial des PNA, le céfixime doit être réservé au traitement de relais, ses paramètres pharmacologiques d'efficacité étant moins favorables par rapport à la voie parentérale.

La durée de traitement recommandée pour les céphalosporines est actuellement de 10 à 14 jours [2,81]. Il n'y a pas d'études justifiant un traitement prolongé au-delà de 20 jours dans les PNA simples d'évolution favorable [105,163].

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

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

- **Choix entre fluoroquinolone et C3G**

Pour le traitement des PNA à bactéries sensibles, ces 2 classes thérapeutiques ont montré une efficacité clinique et microbiologique comparable.

Les C3G ont pour avantage la faiblesse du pourcentage (moins de 2 %) d'*E. coli* résistants à cette classe, pour les souches isolées dans les IU. Il est toutefois important de souligner l'émergence en ville de souches BLSE CTX-M conférant une résistance aux C3G, ce phénomène restant toutefois encore peu fréquent (< 1 %). La durée du traitement est de 10 à 14 jours.

Les fluoroquinolones ont pour principaux avantages leur excellente biodisponibilité, des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique favorables dans cette indication [164] et une durée de traitement pouvant être raccourcie à 7 jours. Il convient cependant d'avoir une utilisation raisonnée de cette classe afin de contrôler l'émergence de résistances.

Le choix entre C3G et fluoroquinolone doit tenir compte d'un éventuel traitement antérieur. Une prescription récente (moins de 6 mois) d'une fluoroquinolone ou d'une quinolone, quelle qu'en ait été l'indication initiale, expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il faut donc veiller à ne pas prescrire les fluoroquinolones de façon répétée chez un même patient.

- **Aminosides**

- **Aminosides en bithérapie**

L'absence d'avantages, en termes de pourcentage et de rapidité de guérison clinique ou microbiologique, d'une bithérapie avec un aminoside a été montrée dans les PNA non compliquées [165,166]. L'association d'un aminoside à une molécule de référence (C3G ou fluoroquinolone) n'est donc actuellement pas recommandée. La seule exception concerne les PNA simples avec sepsis grave ou choc septique, les règles d'usage des aminosides rejoignant celles utilisées pour les malades de réanimation [167].

- A l'exception des cas de sepsis grave ou de choc septique, l'adjonction d'un aminoside au traitement initial d'une PNA simple n'apporte pas d'avantage et n'est donc pas recommandée.
- En cas de sepsis grave ou de choc septique, l'hospitalisation est indispensable et l'adjonction d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) est recommandée pendant 1 à 3 jours.

- **Aminosides en monothérapie**

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 [168]. Des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques favorables expliquent l'efficacité de ces monothérapies en traitement d'attaque des pyélonéphrites.

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) [168,169].

Ce traitement de monothérapie est à réserver à des cas particuliers (par exemple polyallergie, intolérance médicamenteuse).

- **Aztréonam**

L'aztréonam a été utilisé dans cette indication depuis de nombreuses années [170,171]. Cette molécule faisait partie des traitements possibles en première intention lors de la conférence de

consensus de 1990 [1]. Son efficacité a été démontrée [171]. Ses limites tiennent à une administration exclusivement parentérale (IV ou IM) et à sa prescription hospitalière.

Comme pour les aminosides en monothérapie, ce traitement est à réserver à des cas particuliers (par exemple, polyallergie, intolérance médicamenteuse).

Traitement de relais par voie orale après obtention de l'antibiogramme

Le relais par voie orale doit tenir compte des données de l'antibiogramme. Les molécules recommandées sont par ordre alphabétique :

- amoxicilline,
- amoxicilline + acide clavulanique [172],
- céfixime,
- fluoroquinolone [94] (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine),
- SMX-TMP.

A ce jour, il n'y a pas de données permettant de recommander chez l'adulte d'utiliser la même famille d'antibiotiques pour le relais oral après obtention de l'antibiogramme (passage d'une céphalosporine parentérale à une céphalosporine orale) plutôt que de changer de traitement pour utiliser l'amoxicilline ou le SMX-TMP dans l'hypothèse d'une bactérie sensible à ces molécules [173]. En particulier, pour une PNA à *E. coli* « sauvage » (c'est à dire sans résistance acquise aux différentes molécules), il n'y a pas dans la littérature d'argument permettant de privilégier l'amoxicilline (spectre relativement étroit), le céfixime (quotients inhibiteurs meilleurs mais risque non négligeable chez l'adulte de diarrhée à *C. difficile*) ou une fluoroquinolone (possibilité de limiter la durée totale de traitement à 7 jours mais il est nécessaire de préserver cette classe).

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 pyélonéphrites à entérocoque reste l'amoxicilline.

Concernant la durée totale de traitement, les schémas de 7 jours n'ont été validés que pour les fluoroquinolones utilisées seules (en attaque puis en relais). Toutefois, étant donné que les C3G injectables ont des paramètres pharmacocinétiques très favorables, il semble licite de retenir également 7 jours pour un schéma comportant successivement une C3G injectable puis une fluoroquinolone per os. Pour tous les autres schémas, les données actuelles de la littérature conduisent à retenir des durées totales de 10 à 14 jours. Toutes ces durées s'entendent pour des PNA d'évolution simple, sans sepsis grave.

Au total, pour le traitement probabiliste des PNA simples, il est recommandé, en première intention, d'effectuer une monothérapie par :

- *une fluoroquinolone per os (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine), ou en IV si la voie orale est impossible,*
- *ou une céphalosporine de troisième génération injectable (céfotaxime IM ou IV ou ceftriaxone IM, IV ou SC).*

En cas de sepsis grave ou de choc septique, l'hospitalisation est indispensable et l'adjonction d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) est recommandée pendant 1 à 3 jours.

Après obtention de l'antibiogramme, l'antibiotique recommandé par voie orale est (par ordre alphabétique) :

- *l'amoxicilline,*
- *ou l'amoxicilline + acide clavulanique,*
- *ou le céfixime,*
- *ou une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine),*
- *ou le SMX-TMP.*

9.1.3.3. Suivi

Le suivi sous traitement est essentiellement clinique. La fièvre et les signes urinaires existants ont généralement disparu dans les 48 à 72 heures [105].

Le risque d'échec microbiologique étant très faible, il est inutile dans l'immense majorité des cas d'effectuer un ECBU de contrôle sous traitement ou après l'arrêt de celui-ci.

Toutefois, si la fièvre n'a pas disparu après 72h ou s'il existe d'autres signes d'évolution défavorable, un ECBU doit être réalisé, ainsi qu'une exploration par TDM en l'absence de contre indication à cet examen [81].

En cas d'évolution favorable sous traitement, le suivi est essentiellement clinique. Un ECBU de contrôle est inutile sous et après traitement.

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

- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme sous traitement,
- d'une exploration radiologique par TDM (sauf contre-indication).

9.2. PYELONEPHRITES AIGUËS COMPLIQUÉES

(Voir Annexe 3)

Le tableau clinique décrit pour les pyélonéphrites simples est également valable pour les formes compliquées. Chez certains patients, notamment les diabétiques, les éthyliques chroniques, les patients dénutris, les transplantés rénaux, on peut voir des formes indolores mais d'évolution parfois très sévère, avec choc septique [174,175].

Chez l'homme, la pyélonéphrite doit être prise en charge comme une prostatite aiguë.

Particularités chez les sujets âgés

La présentation clinique est souvent polymorphe et atypique rendant le diagnostic difficile. Un tableau pulmonaire, une altération brutale de l'état général, une confusion sont des modes de révélation possibles. Des douleurs abdominales sont au premier plan chez 20 % des patients environ. La fièvre est absente dans environ 30 % des cas [176].

Une fièvre chez la personne âgée peut être due à une infection autre qu'urinaire, dans un contexte de colonisation urinaire.

9.2.1. Examens biologiques

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

- bandelette urinaire,
- ECBU avec antibiogramme,
- créatininémie,
- numération formule sanguine,
- marqueurs de l'inflammation.

Dans le cadre de la PNA compliquée, des hémocultures sont le plus souvent nécessaires [9]. Il semble, en effet, que, contrairement aux PNA simples, l'existence d'une bactériémie dans les PNA compliquées soit un facteur péjoratif, comme le montre une étude rétrospective récente [177]. Dans cette étude, la présence d'une bactériémie était associée à une pathologie plus sévère, une évolution clinique plus lente et des durées de traitement et d'hospitalisation plus longues.

La réalisation d'hémocultures dans le cadre des PNA compliquées est le plus souvent nécessaire.

9.2.2. Examens d'imagerie

La réalisation en urgence d'un examen d'imagerie est recommandée.

La TDM avec injection (uro-TDM) est à discuter en première intention car elle est plus sensible que l'échographie pour affirmer le diagnostic de PNA et détecter une complication. Cependant, elle est parfois inutile (par exemple forme du sujet âgé sans autre facteur de risque de complication) ou dangereuse (insuffisance rénale favorisée par le bolus d'iode, PNA gravidique).

A défaut ou en cas de contre-indication à l'uro-TDM, une échographie des voies urinaires sera réalisée.

L'UIV n'a plus d'indication dans les PNA compliquées depuis l'utilisation de la TDM.

Un avis urologique sera demandé en cas de doute sur une infection sur obstacle.

9.2.3. Traitement des PNA compliquées

Le traitement des PNA compliquées implique généralement une hospitalisation. Cependant un traitement ambulatoire reste possible chez des patientes sélectionnées. Les situations conduisant à une hospitalisation sont identiques à celles indiquées pour la PNA simple. Les facteurs de comorbidité doivent être contrôlés (exemple, diabète équilibré).

L'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée pour le traitement des PNA compliquées.

Le traitement comporte une antibiothérapie, initialement probabiliste, associée si nécessaire à un geste chirurgical.

9.2.3.1. Traitement antibiotique probabiliste des PNA compliquées

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

- **Fluoroquinolones**

Différentes études ont montré l'efficacité de cette classe thérapeutique dans les pyélonéphrites compliquées [149,178,179,180,181].

Les fluoroquinolones sont recommandées en traitement probabiliste pour les PNA compliquées comme pour les PNA simples [81]. Leur limite tient à l'antibiorésistance avec un risque plus élevé sur ce terrain que sur celui de l'IU simple.

- **Céphalosporines de 3^{ème} génération**

De nombreux essais randomisés anciens et récents ont également confirmé la place des C3G par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) en traitement probabiliste des PNA compliquées [182,183].

- **Aminosides**

La place des aminosides dans le traitement probabiliste initial est plus controversée pour les PNA compliquées que pour les PNA simples. D'un point de vue théorique, l'utilisation d'un aminoside présente différents avantages. Cette classe d'antibiotiques est celle qui possède la meilleure pénétration intrarénale [184,185,186]. Les aminosides ont également une activité bactéricide et une synergie d'action avec les bêta-lactamines et les fluoroquinolones [187]. Leur utilisation permettrait donc de diminuer la durée du traitement tout en gardant une efficacité comparable.

A ce jour, notamment du fait de la très grande efficacité des fluoroquinolones et des C3G, l'intérêt d'une cure brève d'aminoside à la phase initiale du traitement est difficile à démontrer dans une étude randomisée. Le débat n'est donc pas encore tranché. Cependant, de nombreux auteurs recommandent une association avec les aminosides dans les premiers jours de traitement [3]. La place des bithérapies avec aminoside peut être limitée aux formes les plus préoccupantes de PNA compliquées [9], en particulier aux PNA avec sepsis grave ou obstacle ou en cas d'antécédents

faisant craindre une bactérie multi-résistante. *A contrario*, d'autres formes de PNA compliquées ne relèvent pas d'un aminoside systématique : PNA au cours de la grossesse (afin de limiter le risque de toxicité fœtale) et PNA survenant chez un patient ayant une insuffisance rénale grave (pour ne pas en précipiter l'évolution).

Les antibiotiques recommandés dans le traitement probabiliste des PNA compliquées sont :

- les C3G par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone),
- les fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine).

Le choix entre C3G et fluoroquinolone doit tenir compte d'un éventuel traitement antérieur. Une prescription récente (moins de 6 mois) d'une fluoroquinolone ou d'une quinolone, quelle qu'en ait été l'indication initiale, expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il faut donc veiller à ne pas prescrire les fluoroquinolones de façon répétée chez un même patient.

Dans les formes sévères, un aminoside (gentamicine, nétilmicine ou tobramycine) doit être utilisé en association.

Dans certains cas, notamment en cas d'allergie, un aminoside en monothérapie ou l'aztréonam peut être utilisé.

9.2.3.2. Traitement de relais par voie orale des PNA compliquées (après l'obtention de l'antibiogramme)

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

Les antibiotiques recommandés sont (par ordre alphabétique) :

- l'amoxicilline,
- l'amoxicilline + acide clavulanique,
- le céfixime,
- une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- le SMX-TMP.

9.2.3.3. Durée de traitement

Le consensus de la SPILF de 1990 avait recommandé un traitement d'au moins 21 j pour les PNA compliquées, sans distinction selon le facteur de risque de complication existant.

Depuis, d'autres recommandations ont raccourci la durée de traitement des PNA compliquées à 10 à 14 jours dans certaines circonstances [81,188]. Cependant, dans certaines situations cliniques, l'antibiothérapie doit être prolongée au delà de 21 jours [81] : abcès, bactérie multi-résistante, insuffisance rénale sévère entraînant une baisse des concentrations d'antibiotiques au site de l'infection.

9.2.4. Traitement chirurgical

Une prise en charge chirurgicale est indispensable pour les PNA sur obstacle justifiant un drainage ou une dérivation des urines en urgence.

9.2.5. Suivi

Une réévaluation clinique à 48-72 heures est indispensable.

Un ECBU systématique à 48-72 heures sous traitement et 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement doit être réalisé dans les PNA compliquées du fait d'un risque plus élevé que dans les PNA simples de rechute ou de réinfection [81,189].

Contrairement aux PNA simples, les PNA compliquées nécessitent la réalisation systématique d'un ECBU sous traitement et à distance de celui-ci.

10. PROSTATITES AIGUËS BACTERIENNES

(Voir Annexe 3)

10.1. CLASSIFICATION DES PROSTATITES

La classification élaborée par le *National Institute of Health* (NIH) [6,190] est actuellement adoptée par tous (voir Tableau 2). Basée sur les signes présentés par le patient et la présence ou non de leucocytes dans les sécrétions prostatiques ou dans le sperme, elle définit 4 sous-types de prostatites et permet de séparer les prostatites bactériennes, aiguës ou chroniques, du syndrome douloureux pelvien chronique et des prostatites asymptomatiques.

Les formes chroniques comprennent plusieurs types de pathologies :

- des pathologies infectieuses prostatiques chroniques et /ou récidivantes,
- des pathologies inflammatoires prostatiques sans cause bactérienne évidente,
- des douleurs chroniques plus ou moins associées à des troubles fonctionnels pelvi-périnéaux.

Tableau 2 : Classification des prostatites élaborée par le *National Institute of Health*

Type	Nom	Description
I	Prostatite aiguë bactérienne	Infection aiguë de la glande prostatique
II	Prostatite chronique bactérienne	Infection récidivante de la glande prostatique
III	Prostatite chronique non bactérienne (ou syndrome douloureux pelvien chronique)	Pas d'infection objectivée
IIIA	Syndrome douloureux pelvien chronique inflammatoire	Leucocytes dans les urines, les sécrétions prostatiques ou le sperme
IIIB	Syndrome douloureux pelvien chronique non inflammatoire	Pas de leucocytes dans les urines, les sécrétions prostatiques ou le sperme
IV	Prostatite asymptomatique	Pas de symptomatologie. Aspect histologique de prostatite de découverte fortuite ou découverte fortuite de leucocytes dans les urines et sécrétions prostatiques ou le sperme lors d'une exploration demandée pour d'autres indications que la suspicion d'infection.

Cette classification permet notamment de séparer les atteintes infectieuses de celles qui ne le sont pas. Selon le NIH et les données de la littérature, la majorité des patients répondent aux critères du type III. Les prostatites bactériennes aiguës et chroniques (types I et II) ne représenteraient que 5 % à 10 % des prostatites.

Le présent texte ne traite que des prostatites bactériennes aiguës.

10.2. PROSTATITES AIGUËS

Toute infection urinaire masculine doit être gérée comme une prostatite.

La durée des symptômes permet de différencier prostatites aiguës (symptômes ayant duré moins de 3 mois) et prostatites chroniques (persistance des symptômes pendant au moins 3 mois) [6,81]. La forme aiguë fait référence de façon claire à une étiologie infectieuse [191]. Il s'agit, en effet, d'une inflammation aiguë de la glande prostatique d'origine bactérienne.

Les prostatites liées à une manœuvre urologique (biopsie de prostate, sondage uréthro-vésical) rentrent dans un cadre à part qui ne sera pas abordé ici.

Dans la population générale, la prévalence des prostatites aiguës varie entre 5 et 9 % [20].

Il faut distinguer la prostatite aiguë unique de la récurrence d'un épisode aigu antérieur qui peut faire rentrer l'affection dans le cadre des prostatites chroniques de type II (voir Tableau 2).

La prostatite aiguë est une inflammation aiguë de la glande prostatique d'origine bactérienne. Par définition, la durée des symptômes est inférieure à 3 mois.

10.2.1. Clinique

Le diagnostic est en général facile. Le tableau clinique typique associe des signes fonctionnels urinaires (brûlures mictionnelles, impériosité, pollakiurie, dysurie, rétention d'urine, urines troubles), des douleurs pelviennes indépendantes de la miction (sus-pubiennes, périnéales, urétrales) et des signes généraux (fièvre, frissons, malaise). Ces derniers sont parfois très importants [192]. Il existe aussi des formes peu symptomatiques.

Un examen clinique complet avec toucher rectal systématique est à effectuer. La glande prostatique peut apparaître augmentée de volume, plus ou moins tendue, très douloureuse [192]. Le toucher rectal peut aussi être normal.

Dans une étude rétrospective récente, la fréquence de certains signes cliniques était significativement différente selon qu'il s'agissait d'une prostatite aiguë spontanée ou survenue après une manœuvre (biopsie de prostate, sondage, test urodynamique dans les 30 jours précédents) [25]. La présence d'une fièvre (64 % contre 31 %) et la survenue d'un abcès prostatique (18 % contre 2 %) étaient plus fréquentes dans le groupe prostatites post-manœuvre que dans le groupe prostatites spontanées. L'âge était également significativement plus élevé dans le groupe post-manœuvre (64 ans *versus* 52 ans).

Les prostatites aiguës peuvent être graves par leur terrain de survenue ou l'importance de leurs manifestations : sepsis grave, choc septique, rétention aiguë d'urine.

10.2.2. Examens biologiques

10.2.2.1. BU et ECBU

Une BU doit être réalisée en urgence. Elle a uniquement une valeur d'orientation (si elle est négative, une autre cause doit être recherchée).

L'identification bactérienne nécessite la réalisation d'un ECBU, prélevé systématiquement avant le début de l'antibiothérapie sans en retarder la mise en œuvre. Le seuil de bactériurie dans les prostatites aiguës est fixé à 10^4 UFC /ml. Dans une étude récente, portant sur 100 patients ayant une prostatite aiguë, l'ECBU était contributif dans 86 % des cas [193].

Le massage prostatique est contre-indiqué en phase aiguë, en raison de son caractère douloureux et du risque de dissémination qu'il entraîne [194].

10.2.2.2. Hémo cultures

En raison du risque de bactériémie associée, la réalisation d'hémocultures est le plus souvent justifiée. Elle est indispensable dans les formes sévères.

10.2.2.3. PSA

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est inconstamment élevé (environ 60 % des cas) [195]. Après élévation, 3 à 6 mois peuvent être nécessaires avant sa normalisation. Quelle que soit sa valeur, il ne s'agit pas d'un critère diagnostique [81]. Le dosage du PSA en phase aiguë n'est donc pas recommandé [81].

*L'augmentation du PSA ne constitue pas un critère diagnostique.
Le dosage du PSA en phase aiguë n'est pas recommandé.*

10.2.3. Imagerie

Une échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne est recommandée, à la recherche d'un obstacle, d'une dilatation des voies urinaires ou d'une rétention aiguë d'urines.

L'échographie prostatique par voie endorectale permet de visualiser des anomalies intra-prostatiques telles qu'un abcès ou des calcifications. Quoique d'un bon rapport sensibilité /spécificité, elle reste un examen difficilement supportable en période aiguë car très douloureux [74]. Il n'est donc pas recommandé d'effectuer cet examen en phase aiguë [1,196].

Chez un patient dont l'évolution n'est pas favorable après 72 heures (persistance de la fièvre sans amélioration clinique, apparition de signes de gravité, ...), la réalisation d'une IRM de la prostate doit être discutée en première intention. Il s'agit en effet de l'examen actuel le plus performant dans cette indication [197,198]. Dans l'hypothèse où cet examen ne serait pas réalisable (contre-indication, appareil non disponible, ...), une échographie prostatique par voie sus pubienne, voire un scanner de la prostate, peuvent être proposés après discussion avec le radiologue.

Une échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne, et non par voie endorectale, est recommandée dans la prise en charge des prostatites aiguës.

Devant une évolution défavorable, il est justifié de discuter la réalisation :
- en première intention, d'une IRM prostatique
- à défaut, d'une échographie prostatique sus-pubienne ou d'un scanner.

10.2.4. Traitement

10.2.4.1. Hospitalisation ou traitement ambulatoire ?

Les prostatites aiguës justifient le plus souvent une hospitalisation. Cependant, comme pour les pyélonéphrites aiguës, certaines formes modérées peuvent être traitées en ambulatoire.

10.2.4.2. Traitement médical

Il repose sur le traitement antibiotique. L'antibiothérapie doit être débutée en urgence, sans attendre les résultats des prélèvements bactériologiques. Elle sera donc au départ probabiliste puis adaptée secondairement en fonction des résultats de l'antibiogramme.

En théorie, la prostate est un organe où seule la fraction non ionisée liposoluble d'antibiotiques peut diffuser. Cette caractéristique aurait pour conséquence de restreindre considérablement le nombre de molécules utilisables [199,192]. En pratique, l'importance de la réaction inflammatoire permet une excellente diffusion des médicaments en phase aiguë [200].

10.2.4.3. Quels antibiotiques utiliser en traitement probabiliste et en traitement de relais

Les études sur les prostatites aiguës sont peu nombreuses. En effet, les travaux sont surtout consacrés aux traitements des infections urinaires en général et ne font pas toujours la distinction entre prostatites aiguës et chroniques.

Traitement probabiliste

- **Céphalosporines de troisième génération**

Bien qu'anciennes, les études publiées sont toujours d'actualité [81]. Seules les C3G par voie injectable (ceftriaxone et céfotaxime) sont recommandées, la diffusion dans la prostate des céphalosporines orales étant trop faible [81].

Les C3G par voie injectable (ceftriaxone et céfotaxime) sont recommandées pour le traitement probabiliste des prostatites aiguës bactériennes.

En raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les céphalosporines par voie orale ne sont pas recommandées dans cette indication.

- **Fluoroquinolones**

L'une des classes thérapeutiques de choix pour le traitement des prostatites aiguës bactériennes est celle des fluoroquinolones. Ceci est lié, en particulier, à une diffusion excellente au niveau du site d'infection, élément essentiel de l'efficacité du traitement [201].

Parmi les fluoroquinolones, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et, plus récemment, la lévofloxacine sont les plus adaptées [202]. L'énoxacin n'est pas recommandée, les données d'efficacité étant insuffisantes. La norfloxacine n'est pas recommandée en raison d'une biodisponibilité insuffisante par rapport aux autres fluoroquinolones [203].

Les données de la littérature sont nombreuses. Par exemple, l'efficacité clinique et bactériologique et la tolérance de la lévofloxacine (500 mg /j en 1 prise) ont été comparées à celles de la ciprofloxacine (500 mg x 2 /j), chez des patients souffrant d'une prostatite chronique infectieuse [204]. La durée de traitement était de 4 semaines dans les 2 groupes. Les résultats ont montré des taux d'éradication bactérienne 5 à 18 jours après la fin du traitement comparables dans les 2 groupes (75 % pour la lévofloxacine contre 76,8 % pour la ciprofloxacine). L'efficacité clinique était également comparable (75 % pour la lévofloxacine contre 72,8 % pour la ciprofloxacine). Les effets secondaires les plus fréquents ont été des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales, une diarrhée et des arthralgies. Les fréquences des arrêts prématurés de traitement étaient similaires dans les 2 groupes.

De façon pragmatique, une prescription antérieure récente (moins de 6 mois, quelle qu'en ait été l'indication initiale) d'une fluoroquinolone expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à l'utilisation de ces molécules qu'on veillera par conséquent à ne pas prescrire de façon répétée chez un même patient.

Les fluoroquinolones par voie orale, ou par voie parentérale si la voie orale est impossible, sont recommandées dans le traitement probabiliste des prostatites aiguës bactériennes.

Devant le risque de résistance acquise, il faut veiller à ne pas prescrire les fluoroquinolones de façon répétée chez un même patient.

- **Aminosides**

Il est d'usage dans les formes graves, de prescrire une bithérapie associant un aminoside pendant 1 à 3 jours à une fluoroquinolone ou à une C3G par voie injectable. Cette pratique repose essentiellement sur des habitudes de prescription. Il n'y a pas actuellement d'études remettant en cause cette pratique clinique.

- **Sulfaméthoxazole-triméthoprime**

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est connue pour son excellente diffusion prostatique et a donc été longtemps recommandée en traitement de première intention [1,192,205]. Cependant, la prévalence actuelle des résistances acquises ne permet plus de le recommander en traitement probabiliste. Par contre, un relais oral avec cette molécule est possible après avoir vérifié les données de l'antibiogramme [81].

Actuellement, le traitement probabiliste des prostatites aiguës repose sur l'utilisation [3] :

*- d'une C3G : ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable ;
- ou d'une fluoroquinolone per os d'emblée (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine), ou par voie IV si la voie orale est impossible.*

Le choix entre C3G et fluoroquinolone doit tenir compte d'un éventuel traitement antérieur. Une prescription récente (moins de 6 mois) d'une molécule de la famille des quinolones, quelle qu'en ait été l'indication, expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à l'utilisation des fluoroquinolones. En dehors de ce type de situation, une fluoroquinolone peut être privilégiée du fait de sa très bonne diffusion dans la glande.

Dans les formes sévères, un aminoside (gentamicine, nétilmicine ou tobramycine) peut être associé pendant 1 à 3 jours.

Le SMX-TMP en raison de la prévalence de la résistance acquise de E. coli ne peut être proposé en traitement probabiliste des prostatites aiguës.

Traitement de relais

Un relais par voie orale est envisageable après 48 heures d'apyrexie. Il doit être adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Pour une souche pleinement sensible aux différentes molécules (typiquement un *E. coli* sauvage), l'amoxicilline orale n'a pas de place compte tenu de sa médiocre diffusion prostatique, de même que les quinolones de 1^{ère} génération et la nitrofurantoïne.

Le traitement de relais peut faire appel soit aux fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) soit au SMX-TMP.

Les fluoroquinolones doivent être privilégiées sur les arguments suivants : moindre incidence d'effets secondaires graves, meilleure diffusion, données de la littérature autorisant pour cette classe des schémas plus courts. Ces molécules sont cependant à éviter s'il existe une résistance ou une sensibilité intermédiaire aux quinolones de première génération.

Le relais par voie orale pour le traitement des prostatites aiguës doit être effectué en fonction des données de l'antibiogramme. On pourra utiliser :

- une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine),
- le SMX-TMP.

10.2.4.4. Durée du traitement antibiotique

Les principaux risques d'échec thérapeutique dans la prostatite aiguë bactérienne sont la rechute et le passage à la chronicité. Ces risques seraient liés à une insuffisance de durée du traitement de la phase aiguë.

Actuellement, la durée de traitement des prostatites aiguës fait l'objet de controverses. La conférence de consensus de 1990 [1] recommandait qu'elle soit d'au moins 3 semaines mais il n'existe aucune étude déterminant une durée optimale.

Le guide Sanford [206], très populaire aux Etats-Unis, prône un traitement de 10 à 14 jours, tout en soulignant que « certaines autorités recommandent 3 à 4 semaines ».

Une étude a montré que les résultats obtenus avec 14 jours de ciprofloxacine n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus avec 28 jours de la même molécule [207].

D'autres auteurs recommandent 4 semaines, voire 6 semaines [208,209]. L'étude de Kravchick, publiée en 2004, donne toutefois des arguments en faveur d'un traitement prolongé, puisque après 6 semaines d'antibiothérapie, un tiers des hommes présentait encore des bactéries lors de l'épreuve de Meares et Stamey [210].

La durée de traitement est certainement à moduler en fonction des antécédents cliniques et de la bactérie en cause. Ainsi, pour un premier épisode de prostatite aiguë à bactérie sensible (notamment *E. coli* sensible aux quinolones de 1^{ère} génération) sans élément de gravité (aucun argument en faveur d'une abcédation), un traitement de 14 jours par une fluoroquinolone semble suffisant.

La durée de traitement des prostatites aiguës est mal codifiée. Elle va de 14 jours en France pour les formes les plus simples à éradiquer (formes paucisymptomatiques de l'homme jeune à bactérie très sensible) à 21 jours voire plus selon le tableau clinique (abcès, traitement probabiliste inactif, ...).

10.2.5. Traitement urologique

En présence d'une rétention aiguë d'urine, le drainage par voie sus-pubienne en milieu urologique est recommandé [81].

En présence d'un abcès prostatique, le traitement antibiotique est à lui seul le plus souvent efficace. Le drainage, si possible à l'aiguille par voie endorectale ou périnéale, s'impose cependant en cas d'évolution défavorable malgré une antibiothérapie adaptée.

10.2.6. Autre traitement

La prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien est discutée. Il n'y a pas actuellement d'études permettant de recommander ce type de traitement.

10.2.7. Suivi

Un ECBU sous traitement antibiotique doit être effectué en cas d'évolution défavorable (en particulier, persistance de la fièvre au-delà de 72 h malgré une antibiothérapie adaptée).

Un ECBU doit être effectué à distance de l'épisode (4 à 6 semaines après la fin du traitement), à la recherche notamment d'une prostatite chronique.

Il faut noter qu'une prostatite aiguë peut être, chez l'homme de plus de 50 ans, un mode de révélation d'un cancer de la prostate [211]. Un toucher rectal et un dosage du PSA (recommandations 2003 de l'AFU pour le dépistage du cancer de la prostate ; www.urofrance.org) doivent donc être effectués à distance de l'épisode. Il convient d'attendre au moins 6 mois après l'épisode de prostatite pour doser le PSA.

Une prostatite aiguë pouvant être le mode de révélation d'un cancer de la prostate chez l'homme de plus de 50 ans, un dépistage de ce cancer par toucher rectal et dosage du PSA doit être effectué à distance de l'épisode. Un intervalle de 6 mois après l'épisode est nécessaire avant de réaliser un dosage du PSA.

11. INFECTIONS URINAIRES DE LA FEMME ENCEINTE

11.1. INTRODUCTION

L'infection urinaire est très fréquente pendant la grossesse. Elle peut avoir des conséquences graves pour la mère et pour le fœtus. Les études chez la femme enceinte sont peu nombreuses et de qualité méthodologique souvent discutable. Certains choix reposent sur les données de la population générale. Cette attitude pragmatique demande une confirmation par des études multicentriques randomisées puissantes qui à ce jour n'existent pas.

Trois tableaux peuvent être décrits : bactériurie asymptomatique, cystite aiguë gravidique, pyélonéphrite aiguë gravidique.

Chez la femme enceinte, l'IU est par définition compliquée.

Facteurs favorisants

Différents facteurs favorisants ont été individualisés [212,213,214] :

- des modifications anatomiques, dont une compression directe des uretères par l'utérus gravide, en particulier du côté droit (par dextro-rotation de l'utérus). La dilatation physiologique 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 ayant pour conséquence une diminution du nombre des mictions. Son rôle semble cependant mineur [215].
- des modifications des propriétés physico-chimiques des urines. L'activité bactéricide des urines pourrait être diminuée par la diminution du pouvoir de concentration des urines et l'augmentation du pH urinaire. Il existe également un état d'immunodépression physiologique favorisant la présence de bactéries dans l'appareil urinaire [216].

La fréquence des IU chez la femme enceinte augmente avec :

- l'âge,
- la multiparité,
- un mauvais contexte socio-économique,
- l'activité sexuelle,
- l'existence d'un diabète,
- l'existence d'une uropathie.

Elles seraient plus fréquentes chez les femmes ayant déjà des antécédents d'infection urinaire [217].

11.2. EPIDEMIOLOGIE

Les bactéries en cause dans la survenue d'infections urinaires ne diffèrent pas que la femme soit enceinte ou non. Les entérobactéries restent au premier plan, avec en tête *E. coli* (60 à 90 % des infections). Viennent ensuite le groupe *Klebsiella* et *Enterobacter* (5 à 15 %) et *Proteus mirabilis* (1 à 10 %). Les cocci Gram positif, en particulier *S. saprophyticus*, font également partie des bactéries potentiellement en cause (1 à 10 %).

L'identification d'un streptocoque du groupe B doit être interprétée avec prudence car il s'agit le plus souvent d'une contamination par la flore vaginale [218]. Les streptocoques B doivent être traités au moment de l'accouchement pour éviter une infection néonatale potentielle.

Parmi les autres microorganismes, les rôles pathogènes d'*Ureaplasma urealyticum* et de *Gardnerella vaginalis* sont controversés [219].

Les infections urinaires survenant pendant la grossesse ne présentent pas de particularités bactériologiques.

11.3. SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC

Trois tableaux peuvent être individualisés pendant la grossesse :

- la bactériurie asymptomatique,
- la cystite aiguë,
- la pyélonéphrite aiguë.

11.4. BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE DE LA FEMME ENCEINTE

(Voir Annexe 4)

La prévalence de la bactériurie asymptomatique pendant la grossesse se situe entre 2 et 10 %. Elle est augmentée dans les populations socialement défavorisées [219,220]. Contrairement à ce qui est constaté chez la femme qui n'est pas enceinte, la bactériurie asymptomatique n'est pas intermittente pendant la grossesse et persiste en l'absence de traitement. Il existe un pic d'incidence entre la 9^{ème} et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée [219].

La bactériurie asymptomatique gravidique persiste en l'absence de traitement. Elle est plus fréquente entre la 9^{ème} et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée.

11.4.1. Les conséquences maternofoetales

Depuis les premiers travaux de Kass [221], il est admis que 20 à 40 % des bactériuries asymptomatiques gravidiques vont se compliquer d'une pyélonéphrite aiguë. Inversement, 70 à 80 % des pyélonéphrites aiguës pourraient être évitées par la recherche et le traitement des bactériuries asymptomatiques comme le montre une revue Cochrane analysant 14 essais randomisés [222]. Il semble donc certain que le traitement systématique des bactériuries asymptomatiques entraîne une diminution du risque d'évolution vers une pyélonéphrite gravidique.

Par contre, les liens entre la bactériurie asymptomatique et la prématurité ou le retard de croissance intra-utérin font l'objet de controverses depuis les années 60. Selon différents auteurs, la prise en charge des bactériuries asymptomatiques ne diminuerait pas l'incidence de la prématurité [223,224]. La bactériurie asymptomatique 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.

Le traitement systématique des bactériuries asymptomatiques entraîne une diminution du risque de pyélonéphrite gravidique.

Le rôle des bactériuries asymptomatiques dans la prématurité, bien que généralement admis, est controversé.

11.4.2. Dépistage et diagnostic biologique

Dépistage par bandelette urinaire (BU)

Le dépistage des bactériuries asymptomatiques par la réalisation de BU est un sujet controversé.

En effet, selon certaines études, la sensibilité de la BU chez la femme enceinte serait faible (50 % environ). Pour certains auteurs [225], la culture reste préférable compte tenu des risques potentiels d'une infection passée inaperçue - risques peu importants mais inacceptables chez la femme enceinte.

La valeur prédictive négative (99 %) et la spécificité (90 %) des BU associant leucocytes et nitrites permettraient de les recommander pour le dépistage de la bactériurie asymptomatique pendant la grossesse, notamment chez les femmes sans antécédent, un ECBU étant réalisé en cas de positivité

(leucocytes + et /ou nitrites +) [226]. Cette attitude permettrait d'éviter 80 % de cultures superflues [227].

ECBU

L'examen cyto bactériologique des urines est l'examen de référence pour le diagnostic de la bactériurie asymptomatique gravidique. Il permet également la réalisation d'un antibiogramme [228].

Selon les dernières recommandations américaines publiées en 2005 [229], le diagnostic de bactériurie asymptomatique repose sur des critères microbiologiques reconnus lors de prélèvements valides non invasifs. Par définition, il y a bactériurie asymptomatique si l'on a constaté à 2 cultures consécutives (réalisées à 1 ou 2 semaines d'intervalle) la présence de la même bactérie à un seuil $\geq 10^5$ UFC /ml. S'agissant de patientes asymptomatiques, le seuil de bactériurie retenu comme significatif est volontairement supérieur à celui de l'infection ($\geq 10^3$ UFC /ml pour la plupart des uropathogènes), afin que la distinction entre contamination lors du prélèvement et colonisation vraie soit nette.

La HAS indique que, pour des questions de faisabilité, un seul prélèvement est accepté pour détecter une bactériurie asymptomatique.

*Le diagnostic de bactériurie asymptomatique repose sur l'ECBU.
Les critères définissant la bactériurie asymptomatique sont les suivants :*

- patiente asymptomatique
- et 2 cultures positives avec la même bactérie, à un seuil $\geq 10^5$ UFC /ml.

Pour des aspects pratiques, un seul prélèvement est accepté pour la détection des bactériuries asymptomatiques.

11.4.3. Faut-il dépister systématiquement la bactériurie asymptomatique gravidique ?

- **Population générale**

Les recommandations de l'ANAES de 1996 [230] ne préconisaient pas le dépistage des bactériuries asymptomatiques dans les grossesses normales sans antécédents. Le dépistage, sans être obligatoire, était toutefois souhaitable au moins 1 fois chez toutes les femmes enceintes, avec un maximum d'efficacité entre la 16^{ème} et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée.

Le rapport Nice (National Institute for Clinical Excellence), en 2003, allait également dans le sens d'un dépistage systématique, en début de grossesse [228].

En 2005, la HAS proposait un dépistage des infections urinaires en début de grossesse, tout en signalant qu'à la date du rapport la pertinence du dépistage dans la population des femmes à faible risque obstétrical n'était pas démontrée [231].

Dans les recommandations de la HAS de mai 2007 [232], une BU est à proposer systématiquement chez toutes les femmes enceintes aux consultations des 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème}, 7^{ème} et 8^{ème} mois, l'ECBU étant à proposer en cas d'antécédents d'infections urinaires, de diabète ou de BU positive.

Au vu de ces données, il semble souhaitable de recommander un dépistage de la bactériurie asymptomatique pour toutes les femmes enceintes, une fois par mois à partir du 4^{ème} mois, par une bandelette urinaire comportant la recherche de leucocytes et de nitrites.

Le dépistage d'une bactériurie asymptomatique par BU est recommandé chez la femme enceinte sans antécédent une fois par mois à partir du 4^{ème} mois. Si celle-ci est positive (leucocytes + et /ou nitrites +), un ECBU doit être réalisé.

- **Femmes enceintes à risque d'infection urinaire**

Les patientes à haut risque d'infection urinaire gravidique doivent être identifiées [233]. Il s'agit des femmes ayant :

- une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle (uropathie malformative, troubles mictionnels, troubles du comportement mictionnel (mictions insuffisantes, ...),
- un diabète,
- des antécédents de cystite aiguë récidivante,

- une infection vaginale.

Le dépistage de la bactériurie asymptomatique chez les femmes à haut risque d'infection urinaire est recommandé et n'est pas controversé.

Selon la HAS [232], un ECBU doit être proposé à la première consultation de début de grossesse, ainsi qu'aux consultations des 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème}, 7^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois en cas d'antécédents d'infections urinaires ou de diabète.

Certains auteurs ont proposé un dépistage une fois par semaine par bandelette urinaire. Au vu des études et des recommandations existantes, l'intérêt d'un autodiagnostic systématique hebdomadaire des infections urinaires n'a pas été démontré chez la femme enceinte à risque (avis de la commission des produits et prestations, HAS, février 2007).

Le dépistage des bactériuries asymptomatiques par ECBU chez les femmes enceintes à risque d'infection urinaire est recommandé. Le rythme optimal de ce dépistage n'est pas connu. Un dépistage mensuel est le plus souvent réalisé.

11.4.4. Faut-il traiter la bactériurie asymptomatique gravidique ?

La nécessité du traitement des bactériuries asymptomatiques est consensuelle. En effet, le risque de pyélonéphrite gravidique, dont les conséquences peuvent être graves, justifie à lui seul le traitement des bactériuries asymptomatiques chez toutes les femmes enceintes [222,234,235].

L'efficacité du traitement antibiotique pour éradiquer une bactériurie asymptomatique a été montrée dans une méta-analyse récente (14 études contrôlées randomisées, dont 11 anciennes) [235]. Si les auteurs de cette-méta-analyse critiquent la faiblesse de 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 pyélonéphrite gravidique est significativement diminué par le traitement de la bactériurie asymptomatique.

Le traitement des bactériuries asymptomatiques par antibiothérapie est efficace. Il est recommandé chez toutes les femmes enceintes.

Traitement des bactériuries asymptomatiques gravidiques

L'antibiothérapie pendant la grossesse doit être à la fois efficace et bien tolérée sur le plan maternofoetal.

Sur un plan pratique, le traitement sera guidé par les résultats de l'antibiogramme. Il devra être débuté rapidement après la réception des résultats car il existe un risque potentiel d'évolution vers une pyélonéphrite gravidique.

Le traitement des bactériuries asymptomatiques n'est pas probabiliste. Il sera instauré après l'obtention des résultats de l'antibiogramme.

11.4.5. Quels sont les antibiotiques disponibles pour le traitement des bactériuries asymptomatiques ?

De façon générale, les études publiées sont anciennes, de faible effectif et de qualité méthodologique discutable.

- **Bêtalactamines et apparentés**

A ce jour, il est admis que les bêtalactamines n'ont pas d'effet tératogène [236].

- **Amoxicilline, Amoxicilline + acide clavulanique**

Il n'y a pas d'études récentes sur ces antibiotiques. Ces molécules restent recommandées si la souche isolée s'avère sensible à l'antibiogramme, du fait de leur efficacité et de leur innocuité.

L'amoxicilline peut être utilisée pendant toute la durée de la grossesse.

L'amoxicilline + acide clavulanique est à éviter dans certaines circonstances. En effet, dans un contexte de rupture prématurée des membranes et de prématurité, un lien a été constaté entre la prise d'acide clavulanique et une augmentation du risque d'entérocolite ulcéronécrosante en période néonatale [237,238].

- **Pivmecillinam**

Parmi les autres bêtalactamines, le pivmecillinam, peu utilisé en France, a montré son efficacité dans cette indication chez la femme enceinte [239,240,241]. Il fait partie des antibiotiques recommandés en première intention dans les pays scandinaves en raison d'un taux de résistance très faible, d'une excellente tolérance, y compris dans les traitements prolongés, et de l'absence d'effet tératogène démontré [242,243]. Il peut être utilisé pendant toute la grossesse.

- **Céphalosporines**

Les céphalosporines de première et de deuxième génération ne doivent plus être utilisées dans cette indication.

Les C3G par voie orale ou injectable sont de préférence à réserver aux infections symptomatiques. Néanmoins, le céfixime pourra être utilisé pour traiter une bactériurie asymptomatique de la femme enceinte dans certaines circonstances (allergie à la pénicilline et non aux céphalosporines, phénotype particulier de résistance, ...). Il n'y a pas pour cette indication d'études randomisées chez la femme enceinte. L'utilisation de cette molécule dans cette indication repose sur les données obtenues chez l'enfant et dans les infections urinaires compliquées où elle a été prescrite avec succès [244,245].

• **Fosfomycine trométamol**

La fosfomycine trométamol est bien tolérée pendant la grossesse [246]. Le taux d'éradication bactérienne à long terme varie entre 77 % et 95 % selon les études. Cependant, les études cliniques sont peu nombreuses, souvent anciennes et certaines ont un effectif faible [246,247]. De plus, les critères d'inclusion utilisés ne permettent pas toujours la distinction entre bactériuries asymptomatiques et cystites aiguës [247]. Actuellement, cette molécule n'a pas d'AMM dans cette indication. A ce jour, les données sont insuffisantes pour recommander ce traitement chez la femme enceinte, même si certains auteurs évoquent cette possibilité [248].

• **Nitrofurantoïne**

La prise de nitrofurantoïne est autorisée pendant toute la durée de la grossesse. En effet, aucun lien entre la prise de cette molécule et la survenue de malformations fœtales n'a été constaté, alors qu'il existait un effet mutagène *in vitro* [249]. La nitrofurantoïne doit être évitée dans les rares cas de déficit en G6PD. Des complications très rares mais sévères ont été décrites avec cette molécule [250].

• **SMX-TMP**

Le SMX-TMP ne doit pas, par prudence, être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse [251]. Il n'est cependant pas contre-indiqué. Son utilisation est donc essentiellement envisageable à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Son efficacité a été montrée dans de nombreuses études [148].

Au total, les molécules recommandées pour le traitement des bactériuries asymptomatiques sont, en fonction des résultats de l'antibiogramme, :

- l'amoxicilline (utilisable pendant toute la durée de la grossesse),
- l'amoxicilline + acide clavulanique (à éviter si risque d'accouchement imminent),
- le céfixime (utilisable pendant toute la durée de la grossesse),
- le pivmecillinam (utilisable pendant toute la durée de la grossesse),
- la nitrofurantoïne (utilisable pendant toute la durée de la grossesse),
- le SMX-TMP (à éviter par prudence au premier trimestre de la grossesse).

11.4.6. Durée de traitement

La durée optimale de traitement des bactériuries asymptomatiques est discutée. Les dernières méta-analyses ne permettent pas de répondre à cette question [235]. A ce jour, il n'est donc pas démontré que les traitements en prise unique ou de durée courte soient aussi efficaces que les traitements prolongés.

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 [78].

Cette constatation nous conduit à proposer un traitement prolongé, d'au moins 5 jours, dans cette population à risque dans laquelle les conséquences d'une infection urinaire peuvent être graves. Des études prospectives randomisées devront valider cette proposition.

Un traitement prolongé pendant toute la durée de la grossesse n'apporte pas d'avantages par rapport aux traitements intermittents. Cela a été notamment 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 [252]. Ces traitements prolongés ne sont donc pas recommandés.

Au total, en l'absence d'études satisfaisantes sur les traitements courts (3 jours), la durée de traitement recommandée est de 5 jours. Pour la nitrofurantoïne, la durée de traitement recommandée est de 7 jours, des durées plus courtes étant moins efficaces pour cette molécule [213].

*La durée de traitement de la bactériurie asymptomatique est controversée.
Les traitements prolongés pendant toute la durée de la grossesse et les traitements en prise unique ne sont pas recommandés.
En l'absence d'études satisfaisantes sur les traitements de 3 jours, la durée de traitement recommandée est de 5 jours. Pour la nitrofurantoïne, la durée de traitement recommandée est de 7 jours.*

11.4.7. Surveillance des bactériuries asymptomatiques

Le rythme de surveillance n'est pas actuellement codifié. En pratique, un ECBU 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi d'un ECBU mensuel.

11.5. CYSTITES AIGUËS GRAVIDIQUES

(Voir Annexe 4)

L'incidence exacte des cystites aiguës chez la femme enceinte est inconnue. Elle se situerait entre 1 et 2 % [253]. Cette fréquence n'est pas significativement supérieure à celle des cystites aiguës survenant chez la femme sexuellement active en dehors de la grossesse.

11.5.1. Diagnostic clinique

La cystite aiguë se reconnaît à ses 3 signes habituels : brûlures et douleurs à la miction, mictions impérieuses, pollakiurie. Le tableau de cystite aiguë est caractérisé d'autre part par l'absence de fièvre et l'absence de douleurs lombaires (évocatrices d'une pyélonéphrite) ainsi que par l'existence possible d'une hématurie macroscopique. Les signes de cystite sont d'apparition plus ou moins brutale. Ils peuvent être isolés ou associés entre eux. Le diagnostic clinique doit s'assurer de l'absence d'une pyélonéphrite aiguë de présentation fruste (fébricule, lombalgie sourde). Le diagnostic est parfois plus difficile pendant la grossesse, la majorité des femmes enceintes présentant des troubles urinaires.

Les cystites aiguës traitées rapidement et efficacement ne font pas courir de risque obstétrical particulier.

11.5.2. Examens complémentaires

Le diagnostic de cystite repose sur la symptomatologie clinique associée à la réalisation d'un ECBU avec antibiogramme.

11.5.3. Traitement antibiotique

Le choix de l'antibiotique repose sur son spectre antibactérien, sa diffusion urinaire et l'absence de contre-indication pendant la grossesse.

- **Traitement probabiliste**

Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme.

L'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, le pivmecillinam et le SMX-TMP ne sont plus recommandés en traitement probabiliste en raison des niveaux de résistance acquise d'*E. coli* vis-à-vis de ces molécules.

Le céfixime et la nitrofurantoïne sont les 2 antibiotiques recommandés en traitement probabiliste.

- Le céfixime est la seule C3G par voie orale à être recommandée. Comme pour les bactériuries asymptomatiques, cette recommandation dans les cystites gravidiques ne repose pas sur des études réalisées chez la femme enceinte. Elle est extrapolée de la population générale où son efficacité a été démontrée. Par ailleurs, il est important de souligner que cette molécule fait courir un risque relativement élevé de colite pseudomembraneuse à *Clostridium*. Le céfixime est utilisable pendant toute la durée de la grossesse

- La nitrofurantoïne possède une bonne efficacité sur *E. coli* et *S. saprophyticus*, avec une fréquence de résistances acquises faible pour *E. coli*. Un autre avantage de cette molécule est l'absence de mécanisme connu de résistance croisée avec les autres antibiotiques à visée urinaire, ce qui permet de l'utiliser en première intention tout en préservant les autres molécules. Par contre, ses caractéristiques de prise (3 prises /j) et de durée de traitement (7 jours) ne facilitent pas l'observance thérapeutique et ne vont pas dans le sens de la politique actuelle privilégiant les courtes durées pour les traitements antibiotiques. Malgré cela, la nitrofurantoïne représente une véritable option thérapeutique de la cystite gravidique en évitant une éventuelle pression de sélection liée à l'utilisation systématique d'une même classe d'antibiotiques. Des effets indésirables rares mais graves ont été décrits avec cette molécule, essentiellement avec des traitements prolongés de plusieurs mois. On notera par ailleurs l'absence d'efficacité sur certaines entérobactéries comme *Proteus*, *Morganella* et *Providencia*, ces 2 dernières bactéries étant rares dans le cadre des infections communautaires.

- **Traitement de relais après antibiogramme**

L'antibiotique de relais sera choisi en fonction de l'antibiogramme. Sont utilisables :

- l'amoxicilline
- l'amoxicilline + acide clavulanique (à éviter en cas de risque d'accouchement imminent),
- le céfixime
- la nitrofurantoïne,
- le pivmecillinam,
- le SMX-TMP (à éviter par prudence au premier trimestre de la grossesse).

Dans des situations très spécifiques (telles que multirésistances ou polyallergies), le traitement peut faire appel, après avis spécialisé, à l'aztréonam ou à une fluoroquinolone orale, mais il existe des restrictions d'usage au cours de la grossesse. Des informations peuvent être obtenues sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT - www.lecrat.org) ou dans les centres de pharmacovigilance (liste disponible dans le dictionnaire VIDAL ou sur le site de l'Afssaps).

11.5.4. Durée de traitement et suivi

La durée de traitement n'est pas consensuelle. Dans la pratique courante, elle se situe entre 7 et 10 jours. La durée de traitement recommandée est d'au moins 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne qui nécessite au moins 7 jours [248]. Les remarques faites pour les bactériuries asymptomatiques sont également valables pour les cystites gravidiques.

Un ECBU 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi au minimum d'un ECBU mensuel.

11.6. PYELONEPHRITES AIGÜES GRAVIDIQUES (Voir Annexe 4)

Elles sont observées au cours de 1 à 2 % des grossesses [254] et sont plus fréquentes au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

11.6.1. Les conséquences maternofoetales

Une pyélonéphrite gravidique peut mettre en jeu le pronostic maternel et fœtal [213]. Il existe un lien bien établi entre pyélonéphrite gravidique et prématurité [255,256]. L'une des hypothèses avancées pour expliquer la survenue d'un accouchement prématuré spontané lors d'une pyélonéphrite serait la production par les bactéries de phospholipase A2 conduisant, après libération d'acide arachidonique, à une production de prostaglandines induisant le travail spontané [257,258].

*Une pyélonéphrite aiguë gravidique peut mettre en jeu le pronostic maternofoetal.
Le lien entre la survenue d'une pyélonéphrite gravidique et le risque de déclenchement prématuré de l'accouchement est bien établi.*

11.6.2. Diagnostic clinique

Le tableau de la PNA gravidique peut être trompeur au début. Le siège de l'infection est le plus souvent à droite [259].

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont : l'appendicite aiguë, la cholécystite aiguë et la listériose. Les signes cliniques ne sont pas différents pendant ou en dehors de la grossesse (cf. chapitre pyélonéphrite aiguë simple). Environ une femme sur 5 développera des signes de gravité [259,260].

Ces signes de gravité sont :

- collapsus circulatoire,
- insuffisance rénale aiguë,
- insuffisance respiratoire aiguë (signe le plus fréquent : 1 à 10 % des cas [259,261]).

Ces signes font rechercher un obstacle sur la voie excrétrice nécessitant un drainage en urgence.

11.6.3. Examens complémentaires

Il est indispensable d'effectuer en urgence un ECBU.

L'intérêt de réaliser des hémocultures dans cette indication est débattu. Une bactériémie est constatée chez environ 15 à 20 % des femmes enceintes ayant une pyélonéphrite [254]. Certains avancent le fait que le diagnostic bactériologique est le plus souvent fait sur les urines et que la réalisation d'hémocultures ne modifie pas la prise en charge [262].

Le bilan sanguin comportera au minimum : groupe sanguin + rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières (si non fait), NFS + plaquettes, créatininémie, ionogramme sanguin, glycémie.

L'échographie des voies urinaires reste l'examen de choix à pratiquer en première intention en raison de son innocuité. Elle est de faible apport pour le diagnostic positif des PNA mais elle permet d'éliminer une obstruction responsable de l'infection.

L'échographie reste l'imagerie à demander en première intention à la recherche essentiellement d'une cause obstructive.

Un bilan du retentissement fœtal est indispensable.

11.6.4. Traitement

- **Hospitalisation ou traitement à domicile ?**

L'hospitalisation initiale est recommandée. Chez certaines patientes sélectionnées, essentiellement au premier trimestre ou au début du deuxième trimestre de la grossesse, il a été démontré que le traitement ambulatoire était possible après 24-48 heures de surveillance [263].

Les critères permettant de poursuivre un traitement à domicile sont notamment :

- grossesse inférieure à 24 semaines,
- absence de comorbidité associée,
- hyperthermie modérée (inférieure à 38°5),
- tolérance d'un traitement par voie orale (absence de nausées et vomissements),
- absence de signes de gravité,
- examen obstétrical normal,
- conditions socio-économiques favorables pour un traitement ambulatoire.

A partir de 24 semaines de grossesse, le nombre de patientes pouvant bénéficier d'un traitement à domicile est très limité [264].

- **Antibiothérapie**

Les études comparant l'efficacité de différents antibiotiques en traitement des pyélonéphrites gravidiques sont peu nombreuses [265,266,267].

- **Antibiothérapie probabiliste**

Le traitement doit être débuté en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Une C3G par voie injectable (ceftriaxone, céfotaxime) est à privilégier [268,269].

Dans certains cas (allergie, intolérance, ...), un autre traitement doit être recherché parmi :

- l'aztréonam (utilisable pendant toute la durée de la grossesse). Les études portant sur cet antibiotique qui s'utilise par voie parentérale exclusive et sur prescription hospitalière, sont peu nombreuses.
- les fluoroquinolones, sur avis d'expert (restrictions d'usage au cours de la grossesse),
- les aminosides, sur avis d'expert, le cas échéant en monothérapie.

- **Traitement de relais**

Après 48h d'apyrexie, un relais *per os* peut être effectué. Il tiendra compte des données de l'antibiogramme. Les molécules disponibles sont :

- l'amoxicilline,
- l'amoxicilline + acide clavulanique (à éviter en cas de risque d'accouchement imminent),
- le céfixime, en tenant compte des précautions précédemment émises,
- le SMX-TMP (à éviter par prudence au premier trimestre de la grossesse).

Dans les formes graves, une bithérapie avec un aminoside peut être effectuée. Sa durée doit être limitée (1 à 3 jours). Les concentrations sériques doivent être surveillées si le traitement doit être prolongé.

- **Durée de traitement**

En l'absence d'étude clinique pertinente, la durée totale du traitement est habituellement d'au moins 14 jours.

- **Surveillance clinique et biologique**

Une surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable.

Selon Gilstrap, une pyélonéphrite récidivante est observée chez environ 20 % des femmes avant l'accouchement [254]. Il est justifié de réaliser un ECBU de contrôle 48h après le début de l'antibiothérapie puis dans les 8-10 jours suivant l'arrêt et d'effectuer par la suite une surveillance mensuelle.

ANNEXE 1

MOLECULES RECOMMANDEES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES CHEZ L'ADULTE (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*
• <u>CYSTITE AIGUË SIMPLE OU RECIDIVANTE : TRAITEMENT PROBABILISTE</u>			
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	5 jours
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 1/jour 250 mg PO x 2/jour	1 jour (traitement monodose) 3 jours
	Loméfloxacin	400 mg PO x 1/jour	3 jours
	Norfloxacine	400 mg PO x 2/jour	3 jours
	Ofloxacine	400 mg PO x 1/jour 200 mg PO x 2/jour	1 jour (traitement monodose) 3 jours
• <u>CYSTITE COMPLIQUEE : TRAITEMENT PROBABILISTE</u>			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	7 jours, voire plus selon les situations
Bêtalactamines - céphalosporines	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	5 jours, voire plus selon les situations
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 à 750 mg PO x 2/jour	5 jours, voire plus selon les situations
	Ofloxacine	200 mg PO x 2 à 3/jour	"
	Enoxacin	200 mg PO x 2/jour	"
	Loméfloxacin	400 mg PO x 1/jour	"
	Norfloxacine	400 mg PO x 2/jour	"
• <u>CYSTITE COMPLIQUEE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRES OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME</u>			
Bêtalactamines – pénicillines	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	5 jours, voire plus selon les situations
	Amoxicilline-ac clavulanique	1 g PO x 3/jour	"
Apparentés aux bêtalactamines	Pivmecillinam	400 mg PO x 2 /jour	"
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp PO x 2/jour	"
• <u>CYSTITE RECIDIVANTE : TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE</u>			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	50 mg PO x 1/jour, à prendre le soir	I
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-	Dosage « adulte » (SMX 400 mg + TMP 80 mg) :1 cp PO /jour	Si cystites très fréquentes et/ou invalidantes : 6 mois minimum, à analyser au cas par cas

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement*
	triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1/2 cp PO /jour	I
• PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU COMPLIQUÉE : TRAITEMENT PROBABILISTE			
Bêtalactamines céphalosporines	- Céfotaxime Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV) : 1 g x 3/jour, voire 2 g x 3/jour Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1 g x1/jour, voire 2 g x1/jour	I I I
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	500 à 750 mg PO x 2/jour, si IV : 400 mg x 2 à 3/jour 500 mg PO x1/jour, si IV : 500 mg x1/jour 200 mg PO x2 à 3/jour, si IV : 200 mg x2 à 3/jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 10-14 jours (sauf pour les fluoroquinolones : 7 jours) Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10-14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique
Monobactames	Aztréonam (si allergie ou intolérance aux autres molécules)	Voie injectable (IV ou IM) : 1 g x 2/jour, voire 1 g x 3/jour	I I
Aminosides	Gentamicine Nétilmicine Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour Voie injectable (IV ou IM) : 6 mg/kg x 1/jour Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	1-3 jours en bithérapie " "
• PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU COMPLIQUÉE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRES OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME			
Bêtalactamines	Amoxicilline Amoxicilline-ac clavulanique Céfixime	1 g PO x 3/jour 1 g PO x 3/jour 200 mg PO x 2/jour	I Pyélonéphrite aiguë simple : 10-14 jours Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10-14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp PO x 2/jour	I
• PROSTATITE AIGUË : TRAITEMENT PROBABILISTE			
Bêtalactamines céphalosporines	- Céfotaxime Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV) : 1 voire 2 g x 3/jour Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1 g x 1/jour, voire 2 g x 1/jour	I I I
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	500 mg à 750 mg PO x 2/jour si voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour 500 mg PO x 1/jour si voie injectable (IV) : 500 mg x 1/jour 200 mg PO x 2 à 3/jour si voie injectable (IV) : 200 mg x 2 à 3/jour	De 14 jours (forme paucisymptomatique de l'homme jeune à bactérie très sensible) à au moins 3 semaines selon les formes cliniques I I I
Aminosides	Gentamicine Nétilmicine Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour Voie injectable (IV ou IM) : 6 mg/kg x 1/jour Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	1-3 jours en bithérapie " "
• PROSTATITE AIGUË : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRES OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME			

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement*
Sulfamide + triméthoprim	Sulfaméthoxazole - Triméthoprim	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp PO x 2/jour, voire x3/jour	De 14 jours (forme paucisymptomatique de l'homme jeune à bactérie très sensible) à au moins 3 semaines selon les formes cliniques

MOLECULES RECOMMANDEES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES CHEZ 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*
• <u>BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE : TRAITEMENT APRES OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME</u>			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	7 jours
Bêtalactamines	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	5 jours
	Amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent)	1 g PO x 3/jour	"
	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	"
Apparentés aux bêtalactamines	Pivmecillinam	400 mg PO x 2 /jour	"
Sulfamide + triméthoprim	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (à éviter par prudence au 1 ^{er} trimestre)	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp PO x 2/jour	"
• <u>CYSTITE AIGUË GRAVIDIQUE : TRAITEMENT PROBABILISTE</u>			
Bêtalactamines - céphalosporines	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	Au moins 5 jours
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	Au moins 7 jours
• <u>CYSTITE AIGUË GRAVIDIQUE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRES OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME</u>			
Bêtalactamines – pénicillines	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	Au moins 5 jours
	Amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent)	1 g PO x 3/jour	"
Sulfamide + triméthoprim	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (à éviter par prudence au 1 ^{er} trimestre)	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp PO x 2/jour	"
• <u>PYELONEPHRITE AIGUË GRAVIDIQUE : TRAITEMENT PROBABILISTE</u>			
Bêtalactamines – céphalosporines	Ceftriaxone		Cf. Posologie et durée totale de traitement de la « Pyélonéphrite aiguë simple ou compliquée en dehors de la femme enceinte »
	Céfotaxime		
Aminosides	Gentamicine		
	Nétilmicine		
	Tobramycine		
• <u>PYELONEPHRITE AIGUË GRAVIDIQUE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRES OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME</u>			
Bêtalactamines	Amoxicilline	Cf. Posologie et durée totale de traitement de la « Pyélonéphrite aiguë simple ou compliquée en dehors de la femme enceinte »	
	Amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent)		
	Céfixime		
Sulfamide + triméthoprim	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (à éviter par prudence au 1 ^{er} trimestre)		

* La durée totale de traitement pour les molécules recommandées en traitement probabiliste ne s'applique que si l'antibiogramme confirme que la bactérie est sensible. doit s'adapter au cas par cas

ANNEXE 2

INFECTIONS URINAIRES : OUTILS POUR LE DEPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC

BANDELETTES URINAIRES (BU)

Elles nécessitent un prélèvement du 2^{ème} 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).

- 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).

EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU)

Le seuil de leucocyturie retenu comme pathologique est consensuel.
Il est fixé à $\geq 10^4$ /ml (ou 10 /mm³) (Grade A).

Le seuil de bactériurie associé à une leucocyturie significative a été modifié en tenant compte de la forme clinique et de l'espèce bactérienne :

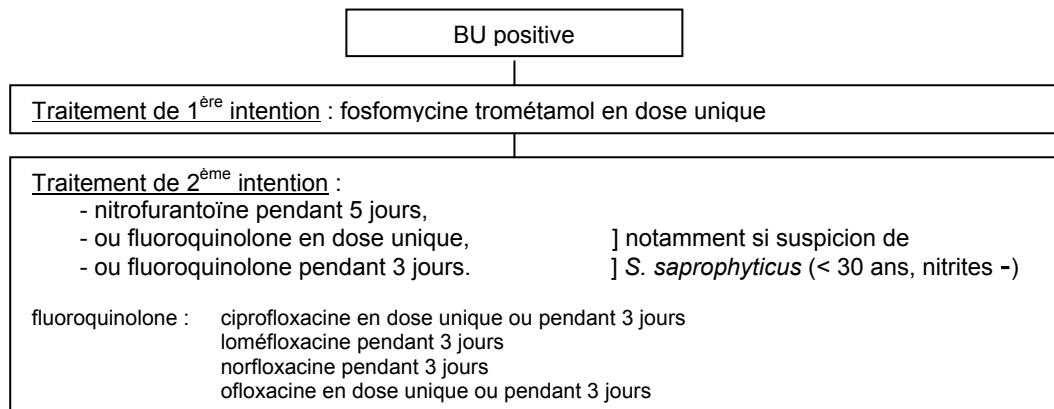
- $\geq 10^3$ unités formant colonies (UFC) /ml pour les cystites aiguës à *E. coli* et autres entérobactéries, notamment *Proteus* spp et *Klebsiella* spp, et pour *S. saprophyticus* ;
- $\geq 10^5$ UFC /ml pour les cystites à autres bactéries (notamment entérocoque) ;
- $\geq 10^4$ UFC /ml pour les pyélonéphrites et prostatites.

Dans tous les cas, le seuil ne peut être opposé à un tableau clinique évident (Accord professionnel).

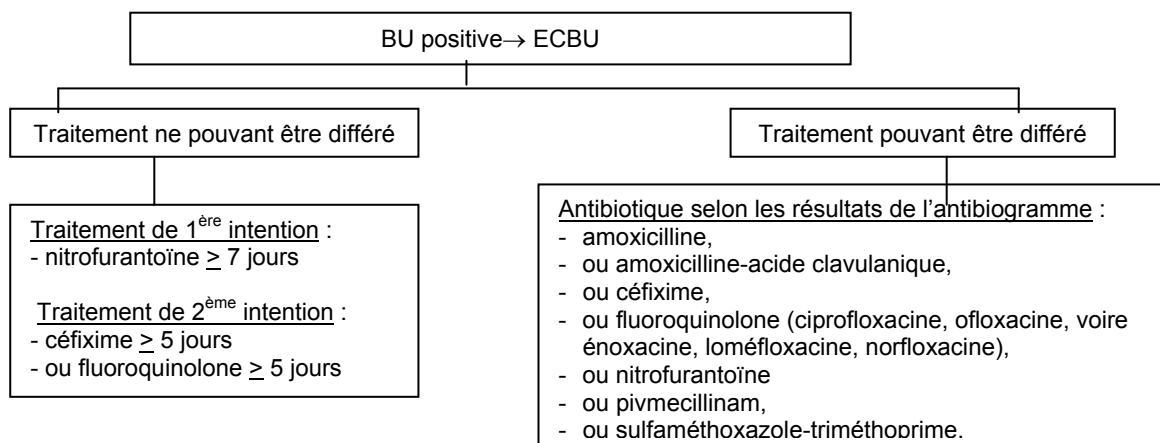
ANNEXE 3

INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE (HORS GROSSESSE)

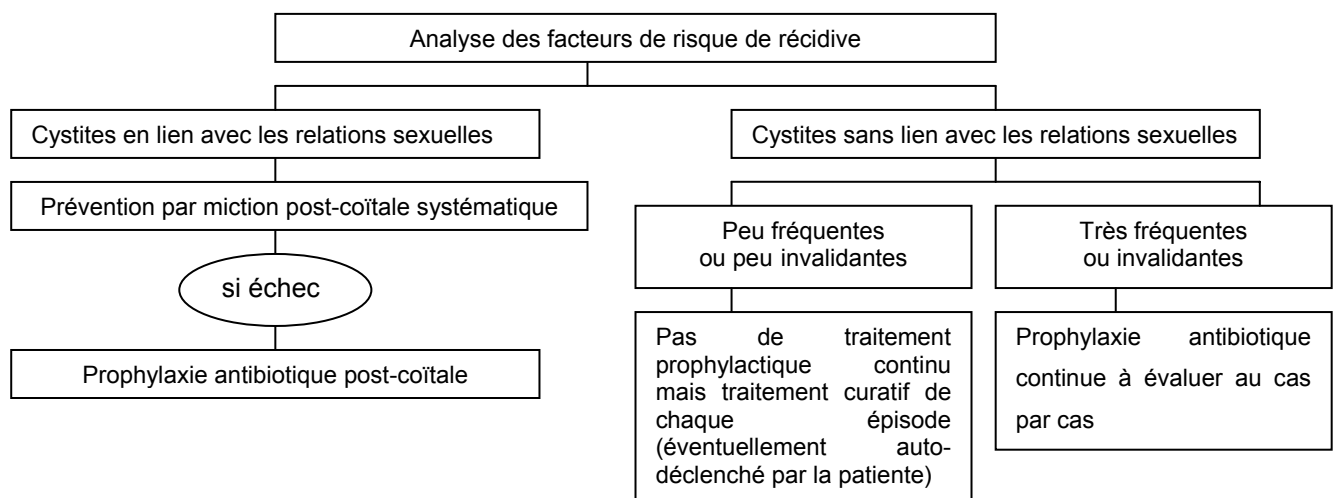
CYSTITE AIGUË SIMPLE



CYSTITE COMPLIQUÉE



CYSTITE RÉCIDIVANTE



PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE

BU positive → ECBU + échographie des voies urinaires

Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) *per os*, ou voie injectable si *per os* impossible.

Si sepsis grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours

Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique,
- ou céfixime,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Durée totale de traitement, si évolution favorable : 10-14 jours, sauf fluoroquinolone (7 jours)

PYELONEPHRITE AIGUË COMPLIQUEE

BU positive → ECBU + uro-TDM ou échographie des voies urinaires selon les cas

Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone *per os* (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) ou voie injectable si *per os* impossible.

Forme grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours.

Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique,
- ou céfixime,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Durée totale de traitement selon le contexte : souvent 10-14 jours, parfois > 21jours.

PROSTATITE AIGUË

BU positive → ECBU + échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne

Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone par voie orale (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine), ou par voie injectable si la voie orale est impossible.

Forme grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours.

Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Durée totale de traitement : de 14 jours (formes paucisymptomatiques) à plus de 3 semaines.

ANNEXE 4

INFECTIONS URINAIRES DE LA FEMME ENCEINTE

BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE

BU (population générale) ou ECBU (population à risque)

Traitement en fonction des résultats de l'antibiogramme :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent),
- ou céfixime,
- ou nitrofurantoïne,
- ou pivmecillinam,
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprim (sauf 1^{er} trimestre par prudence).

Durée totale du traitement : 5 jours, sauf nitrofurantoïne (7 jours).

CYSTITE AIGUË GRAVIDIQUE

ECBU

Traitement probabiliste :

- céfixime,
- ou nitrofurantoïne.

Traitement de relais possible en fonction des résultats de l'antibiogramme :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent),
- ou céfixime
- ou nitrofurantoïne,
- ou pivmecillinam,
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprim (sauf 1^{er} trimestre par prudence).

Durée totale de traitement : ≥ 5 jours, sauf nitrofurantoïne (≥ 7 jours).

PYELONEPHRITE AIGUË GRAVIDIQUE

ECBU

Traitement probabiliste : céphalosporine de 3^{ème} génération : ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable.

Forme grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1 à 3 jours.

Allergie, intolérance : avis d'expert.

Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent),
- ou céfixime,
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprim (sauf 1^{er} trimestre par prudence).

Durée totale de traitement : au moins 14 jours

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie des infections urinaires. *Med Mal Infect.* 1991;21:51-4
- 2 ANDEM. Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans ; Recommandations et Références Médicales. *Concours med.* 1996;40 Suppl
- 3 XVth Congress of the European Association of Urology. Brussels, Belgium, April 12-15, 2000. Abstracts. *Eur Urol.* 2000;37 Suppl 2:1-175
- 4 Roehrborn CG. Advances in the treatment of lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: highlights from the 21st European association of urology congress, April 5-8, 2006, Paris, France. *Rev Urol.* 2006;8:216-25.
- 5 Société de pathologie infectieuse de langue française. Conférence de consensus : Infections urinaires nosocomiales. *Med Mal Infect.* 2003;33:431-98
- 6 Krieger JN, Nyberg L et Nickel JC. The International Prostatitis collaborative Network. NIH Consensus Definition and Classification of Prostatitis. *JAMA.* 1999;282:236-7
- 7 Schaeffer AJ, Weidner W et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol suppl.* 2003;2:1-4
- 8 Schaeffer AJ. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355:1690-8
- 9 Caron F. Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires. *Rev Prat.* 2003;53:1760-9
- 10 Lindsay EN, Bradeley S, IDSA guidelines for asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-54
- 11 Rubin RH, Beam TR Jr, Stamm WE. An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 1992;14 Suppl 2:S246-51; S253-4.
- 12 Colgan R. Asymptomatic bacteriuria in adult. *Am Fam Physician.* 2006;74:985-90
- 13 Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis.* 1994;18:1-10
- 14 Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:80-128
- 15 Caron F. Bases pharmacologiques de l'antibiothérapie d'une infection urinaire. *Antibiotiques.* 1999;1:27-31 et 83-90
- 16 Le Bouguéneq Ch. Mécanismes bactériologiques des infections de l'appareil urinaire. *Rev Prat.* 2003;17:70-71
- 17 Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). *Med Mal Infect.* 2005;35:155-69
- 18 De Mouy D, Fabre R, Cavallo JD, Arzouni JP, Baynat M, Bicart-See A, Berges JL, Bouilloux JP, Galinier JL, Garrabé E, Gontier P, Grillet N, Lepargneur JP, Naepels I, Payro G pour le réseau AFORCOPI-BIO. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect.* 2007;37:594-8
- 19 The Johns Hopkins Ambulatory Clerkship in Medicine. Dysuria. December 2004
- 20 Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:475-9
- 21 Lummus WE. Prostatitis. *Emerg Med Clin North Am.* 2001;9:691-707
- 22 Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, Doucet J, Pfitzenmeyer P, Caron F. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. A retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis.* 2008;30:8-12
- 23 Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infections in men : what's new ; what's true ? *Am J Med* 1999;106:327-334

-
- 24 Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 3: 67-80
- 25 Millan-Rodriguez F. Acute bacterial prostatitis: different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol.* 2006;24:45-50
- 26 Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:92-9
- 27 Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1152-6
- 28 Sotto A, Merle De Boever C, Fabro-Perray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalised patients with urinary tract infections: a prospective study. *J Clin Microbiol.* 2001;39:438-44
- 29 Alos JL, Serrano MG, Gomez-Garces JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:199-203
- 30 Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R, Drugeon H, Fabre R, Jarlier V. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999 : résultats d'une enquête multicentrique française. *Med Mal Infect.* 2000;30:650-6
- 31 Lepelletier D, Caroff N, Reynaud A, Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Inf Dis.* 1999;29:548-52
- 32 Henquell C, Sirot D, Chanal C, De Champs C, Chatron P, Lafeuille B. Frequency of inhibitor-resistant TEM β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections in France. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34:707-14
- 33 Calbo E. Risk factors for community-onset UTIs due to *E. Coli* harbouring extended-spectrum BETA-lactamases, Barcelone, Espagne. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:780-3
- 34 Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in French hospitals: prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. *J Clin Microbiol.* 2007;45:620-6
- 35 Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135:41-50
- 36 Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:112-7
- 37 de Mouy D, Cavallo JD, Armengaud M, Arzouni JP, Berges JL, Bouilloux JP, Charbit N, Cirioni N, Fabre R, Garrabe E, Galinier J, Gayon A, Grobost F, Larrivet G, Lepargneur JP. Urinary tract infection in an urban population: etiology and antibiotic sensitivity as a function of patient history. *Presse Med.* 1999;28:1624-8
- 38 Quentin C, Arpin C, Dubois V, André C, Lagrange I, Fischer I, Brochet JP, Grobost F, Jullin J, Dutilh B, Larrivet G, Noury P. Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of Enterobacteriaceae in French extra-hospital practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:185-93.
- 39 Lecaillon E, Blosser-Middleton R, Sahm DF, Jones ME. Activité de l'acide nalidixique et des fluoroquinolones sur des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires non compliquées (réseau TSN – France, 1999 – 2001). *Med Mal Infect.* 2004;34:450-454
- 40 Sahm DF, Thorsnberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1402-06
- 41 Wright SW, Wren KD, Haynes ML. Triméthoprim-sulfaméthoxazole resistance among urinary tract coliform isolates. *J Gen Intern Med.* 1999;14:606-9
- 42 Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:29S-34S

-
- 43 Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:841-3
- 44 Garau J, Xercavinsd M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera Jr, Coll I, Vidal D, Llovet T, Ruiz-Bremon A. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2736-41
- 45 Goetsch W, van Pelt W, Nagelkerke M, Hendrix MGR, Buiting AGM, Petit PL. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:223-8.
- 46 Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:945-52
- 47 Ena J, Lopez PM, Martinez C, Cia BM, Remiz-Lopez I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of quinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;30:103-7
- 48 Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: Results from the north American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2251-4
- 49 Chenia HY, Pillay B, Pillay D. Analysis of the mechanisms of fluoroquinolone resistance in urinary tract pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1274-1278
- 50 Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:520-4.
- 51 Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Bouziges N, Lecaillon E, Cavalié L, Jean-Pierre H, Bonnet R, Sotto A. *qnrA* in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates from France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4224-8
- 52 Philippon A, Arlet G, Lagrange Ph. *Escherichia coli*: fréquence de résistance à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991-1995). *Med Mal Infect.* 1996;26:539-541
- 53 Honderlick P, Cahen P, Gravis J, Vignon D. Quelle sensibilité aux antibiotiques pour les bactéries responsables d'infections urinaires? Que penser de fosfomycine et nitronitrofurantoïne. *Pathol Biol.* 2006;54:462-466
- 54 Arzouni JP, Bouilloux JP, de Mouy D, Fleutiaux S, Galinier J, Gayon A, Lacharme H, Larribet G, Lepargneur J.P. Les infections urinaires chez la femme de 15 à 65 ans en pratique de ville: Surveillance de la sensibilité de *Escherichia coli* à la fosfomycine trométamol en fonction des antécédents. *Med Mal Infect.* 2000;30:699-702
- 55 Pezzlo M. Detection of urinary tract infections by rapid methods. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1:268-80
- 56 Audurier A, Burdin JC, Darbas H, Kohler F, Laudat P, Mayeux D, Pavis A. Evaluation of a screening test for urinary infection. *Pathol Biol.* 1988;36:921-4
- 57 Loffler V, Poulain V, Baron E et al. La validité des bandelettes urinaires: étude prospective pour le diagnostic des infections urinaires en institution gériatrique. *Revue Geriatr.* 1996;21:7-14
- 58 Levy M, Tournot F, Muller C, Carbon C, Yeni P. Evaluation of screening tests for urinary infection in hospital patients. *Lancet.* 1989;2:384-5.
- 59 Kellogg JA, Manzella JP, Shaffer SN, Schwartz BB. Clinical relevance of culture versus screens for the detection of microbial pathogens in urine specimens. *Am J Med.* 1987;83:739-45
- 60 Haab F, Costa P, Colau JC, Gérard A, Liard F, Bohbot JM, Leng JJ, Lobel B, Soussy CJ, Boulanger P. Les infections urinaires de la femme en médecine générale. Résultats d'un observatoire réalisé auprès de 7916 patientes *Presse Med.* 2006;35:1235-40
- 61 Holliday G, Strike PW, Masterton RG. Perineal cleansing and midstream urine specimens in ambulatory women. *J Hosp Infect.* 1991;18:71-5
- 62 Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Int Med* 2000;160:2537-40

-
- 63 Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF. Urine specimen collection from incontinent female nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:279-81
- 64 Nicolle LE, Harding GK, Kennedy J, McIntyre M, Aoki F, Murray D. Urine specimen collection with external devices for diagnosis of bacteriuria in elderly incontinent men. *J Clin Microbiol.* 1988;26:1115-9
- 65 Hindman R, Tronic B, Bartlett R. Effect of delay on culture of urine. *J Clin Microbiol.* 1976;4:102-3
- 66 Jefferson H, Dalton HP, Escobar MR. Transportation delay and the microbiological quality of clinical specimens. *Am J Clin Pathol.* 1975;64:689-93
- 67 Stamm WE, Counts GW, Running KR. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307: 463-8
- 68 Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med.* 1993;119: 454-60
- 69 Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;111:906-15
- 70 Stamm WE. Criteria for the diagnosis of UTI and for the assessment of therapeutic effectiveness. *Infection.* 1992;20 Suppl 3:S151- S154 et S160-1.
- 71 Lipsky BA. Urinary tract infection in men. *Ann Intern Med.* 1989;1:138-50
- 72 Hovelius B, Mardh PA. *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. *Rev Infect Dis.* 1984;6:328-37
- 73 Aspevall O, Holander H, Grant 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
- 74 de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndrome. *Urology.* 1993;41:301-307
- 75 Kawashima A, Sandler CM, Goldman SM, Raval BK, Fichman EK. CT of renal inflammatory disease. *Radiographics.* 1997;17:851-866
- 76 Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol.* 1990;12:109-114
- 77 Cornud F, Langer JE. Inflammatory disorders of the prostate and the distal genital tract. *Radiol Clin North Am.* 2006;44:665-677
- 78 Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18:CD004682.
- 79 Hooton TM Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* 2002;52:729-34
- 80 Christiaens TC, 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;52:708-10
- 81 Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections. *Eur Urol.* 2001;40:576-88.
- 82 Nicolle LE. The optimal management of lower urinary tract infections. *Infection.* 1990;18 Suppl 2:S:50-2
- 83 Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5
- 84 Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:73-8.

-
- 85 Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:487-492
- 86 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;25:49-57.
- 87 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. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10:39-47.
- 88 Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 1999;21:1864-72.
- 89 Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Stein DS. Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1541-7.
- 90 Lecomte F, Allaert FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trométamol (Monuril®) : analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. *Med Mal Infect*. 1996;26:338-343
- 91 Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection*. 1990;18 Suppl 2:S70-6
- 92 Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus pipemidic acid multiple dose. *Infection*. 1990;18:S89-93
- 93 Fosfomycin for urinary tract infections. *Med Lett Drugs Ther*. 1997 Jul 18;39:66-8
- 94 Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:65-72
- 95 Naber KG . The safety and tolerability of fosfomycin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother*. 1995;6:63-70
- 96 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;43 Suppl A:67-75
- 97 Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*. 1995;273:41-5
- 98 Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci*. 1993;15:257-62.
- 99 Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*. 2007;167:2207-12.
- 100 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). *Clin Infect Dis*. 1999;29:745-758
- 101 Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*. 2001;61:353-64
- 102 Williams EM, Triller DM. Recurrent acute nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy*. 2006;26:713-8
- 103 Ronald AR, Turck M, Peterdorf RG. A critical evaluation of nalidixic acid in urinary-tract infections. *N Engl J Med*. 1966;275:1081-9
- 104 Wolfson, JS, Hooper DC. Fluoroquinolones antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 1989;2:378-424
- 105 Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:551-81

-
- 106 Iravani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DA, Nolen T, Gallis HA. Short-ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Intern Med.* 1995;155:485-94
- 107 Iravani A, Klimberg I, Briefer C. 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;43:67-75
- 108 Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003597
- 109 Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:303-332
- 110 McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. *Am J Med.* 1999;106:292-9
- 111 Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-58
- 112 Saginur R, Nicolle LE. Single dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Canadian Infectious Diseases Society Clinical Trials Study group. *Arch Intern Med.* 1992;152:1233-7
- 113 Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (SMX-TMP) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with high prevalence of SMX-TMP-resistant uropatogens. *Clin Infect Dis.* 2002 May 1;34:1165-69
- 114 Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2005;118:1196-207. *Cochrane review.*
- 115 Bendall MJ. A review of urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemother.* 1984;13 Suppl B:69-78
- 116 Nicolle LE; SHEA Long-Term-Care-Committee. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:167-75
- 117 Topper A, Holliday P, Fernie G. Bladder volume estimation in the elderly using a portable ultrasound-based measurement device. *Med Eng Technol.* 1993;17:99-103
- 118 Revord J, Opitz J, Murtaugh P, Harrison J. Determining residual urine volumes using a portable ultrasonographic device. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:457-62
- 119 Iravani A, Richard GA, Johnson D, Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *Am J Med.* 1988;85:17-23.
- 120 Hamilton-Miller JM. Overview of cefixime use in community-acquired infections. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6 Suppl 3:79-81
- 121 Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl A:41-48
- 122 Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3:CD001535
- 123 Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ.* 2004;170:469-73.
- 124 Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol.* 2005;7:11-7

-
- 125 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;4:CD001209
- 126 Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996;335:468-474
- 127 Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000;30:152-156
- 128 Raz, R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-756
- 129 Nickel JC. Value of urological investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections. *Can J Surg*. 1992;34:591-594
- 130 Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *Urol*. 1999;161:207-11
- 131 Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann intern Med*. 2001;135:9-16
- 132 Raz B, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1413-9
- 133 Bruyère F. Utilisation de la canneberge dans les infections urinaires récidivantes. *Med Mal Inf*. 2006;36:358-63
- 134 Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Review* 2004;2:CD001321
- 135 Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med*. 1998;339:1085-6
- 136 Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C et Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: A double-blind randomized placebo-controlled crossover trial. *World J Urol*. 2006;24:21-7
- 137 Lavigne JP, Bourg G, Botto H, Sotto A. Réduction de l'adhérence d'*Escherichia coli* uropathogènes après consommation d'Urell express® : Etude in vitro* RICAI, Abst. 383 – Décembre 2006, Paris
- 138 Terris MK, Issa MM, Tacher JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* .2001;57:26-29
- 139 Possible interaction between warfarin and cranberry juice. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency/Committee on Safety of Medicines. *Current Problems in Pharmacovigilance*. 2003;29:8
- 140 Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ*. 2003;327:1454
- 141 Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *J Heart Valve Dis*. 2004;13:25-6
- 142 Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD003265
- 143 Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Inf Dis*. 2000;181:595-601
- 144 E. Pilly. *Maladies infectieuses et tropicales* Ed CMIT. Chap 42:276
- 145 Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am*. 1998;25:685-701
- 146 Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingertner K, Naber KG : Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997;157:935-9

-
- 147 Piccoli GB, Consiglio V et al. Antibiotic treatment for acute 'uncomplicated' or primary pyelonephritis; a systematic, 'semantic revision'. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1:S49-63
- 148 Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New Engl J Med* 1993;329:1328-34
- 149 Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M Oral versus intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infection *Arch Intern Med*. 1999;159:53-58
- 150 Safrin S. Pyelonephritis in adult women. *Am J Med*. 1988;85:793-798
- 151 Abraham E. Oral versus parenteral therapy of pyelonephritis. *Curr Ther Res*. 1982;31:536-542
- 152 Sanchez M, Collivent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, Mensa J, Milla J. 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;19:19-22
- 153 Bergeron MG. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am*. 1995;79:619-49
- 154 Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283:1583-90.
- 155 Blondeau J. Clinical utility of the new fluoroquinolones for treating respiratory and urinary tract infections. *Exp opin. Drugs*. 2001;10:213-237
- 156 Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology*. 1998;52:51-5
- 157 Richard GA, Pittman W. Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin in complicated urinary tract infections in adults. *Pharm Ther*. 1998;533-40
- 158 Klimberg IW, Copx CE, Fowler CL. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology*. 1998;51:610-5
- 159 Bertino J. The safety profile of fluoroquinolones. *Clin Ther*. 2000;22:798-817
- 160 Sanchez M, Collivent B, Miró O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, Mensa J, Millá J. 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;19:19-22
- 161 Brogden RN. Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties and an update of its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs*. 1988;35:609-14
- 162 Rodman DP. A critical review of the new oral cephalosporins. Considerations and place in therapy. *Arch Fam Med*. 1994;3:975-80
- 163 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. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58
- 164 Frimodt-Moller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:546-53
- 165 Le Conte P, Simon N, Bourrier P. Pyélonéphrite aiguë. Etude randomisée multicentrique en double insu comparant la ciprofloxacine à l'association ciprofloxacine et tobramycine. *Presse Med*. 2001;30:11-15
- 166 Sandberg T, Alestig K, Eilard T et al. Aminocyclitol derivatives do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scand J Infect Dis*. 1997;29:175-9
- 167 Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Conférences d'experts de la SFAR, 2004, <http://sfar.org>
- 168 Bailey et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol*. 1996;46:183-6

-
- 169 Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminosides: a meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:338-45
- 170 Albertazzi A, Bonadio M, Fusaroli M, Lotti T, Miano L, Salvia G, Sasdelli M, Villa G, Zucchelli P, Ventriglia L. Multicenter comparative study of aztreonam and gentamicin in the treatment of renal and urinary tract infections. *Chemotherapy* 1989;35 Suppl 1:77-80
- 171 Swabb EA, Jenkins SA, Muir JG. Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with urinary tract infections. *Rev Infect Dis*. 1985;7 Suppl 4:S772
- 172 Weber DJ, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Amoxicillin and potassium clavulanate: an antibiotic combination. Mechanism of action, pharmacokinetics, antimicrobial spectrum, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1984;4:122-36
- 173 Miller O, Hemphill RR. Urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am*. 2001;19:655-74
- 174 Meyrier A. Les formes atypiques des pyélonéphrites aiguës primitives. *Rev Prat*. 1990;40:1275-8
- 175 Meyrier A. Pyélonéphrites aiguës. *Rev Prat*. 2003;53:1777-84
- 176 Bass PF 3d, Jarvis JA, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care* 2003;30:41-61.
- 177 Hsu Hsu CY. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci*. 2006;4:175-80
- 178 Raz R, Naber KG, Raizenberg C, Rohana Y, Unamba-Oparah I, Korfman G, Yaniv I. 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;19:327-331
- 179 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;158:1494-1499
- 180 Cox CE. Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med*. 1989;87:157S-159S
- 181 Frang G. Use of ciprofloxacin versus use of aminosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospective, randomized clinical and pharmacokinetic study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1849-55
- 182 Tomera KM, Burdman EA, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM; Protocol 014 Study Group. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2895-900
- 183 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.
- 184 Bergeron MG, Bastille A, Lessard C, Gagnon PM. Significance of intrarenal concentration of gentamicin for the outcome of experimental pyelonephritis in rats. *J Infect Dis*. 1982;146:91-6
- 185 Whelton A, Gordon G, Bryant HH, Fox L, Walker G. Therapeutic implications of gentamicin accumulation in severely diseased kidneys. *Arch Intern Med*. 1976;136:172-6
- 186 DeBroe ME, Verbist L, Verpooten GA. Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. *J Antimicrob Chemother*. 1991;27:41-7
- 187 Bergeron MG, Beauchamp D, Poirier A, Bastille A. Continuous vs intermittent administration of antimicrobial agents: tissue penetration and efficacy in vivo. *Rev Infect Dis*. 1981;3:84-97
- 188 Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J. et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults. *Urology*. 2002;60:16-22
- 189 Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated UTI. *Drugs*. 1997;53:583-592
- 190 Nickel JC. Prostatitis: considerations for the next millenium. *Curr Opin Urol*. 1998;8:31-2

-
- 191 Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:475-9
- 192 Stamey Y, Urinary tract infections in males. In: Stamey T, editor. *Pathogenesis and treatment of urinary tract infections*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1980. p 342-429
- 193 Auzanneau C. Prise en charge d'une prostatite aiguë : à propos de 100 cas. *Prog Urol*. 2005;15:40-4
- 194 Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. *World J Urol*. 2003;21:105-8
- 195 Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery: what we have learned and where we are going. *J Urol*. 1999;162:293-306
- 196 Horcajada JP, Vilana R, Moreno-Martinez A, Alvarez-Vijande R, Bru C, Bargallo X, Bunesch L, Martinez JA, Mensa J. Transrectal prostatic ultrasonography in acute bacterial prostatitis: findings and clinical implications. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:114-20
- 197 Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol*. 1990;12:109-14
- 198 Cornud F, Langer JE. Inflammatory disorders of the prostate and the distal genital tract. *Radiol Clin North Am*. 2006;44:665-77
- 199 Naber KG, Sörgel F. Antibiotic therapy-relationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatics and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia*. 2003;35:331-5
- 200 Meares EM Jr. Prostatitis. *Med Clin North Am*. 1991;75:405-24
- 201 Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:67-80
- 202 Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol. Suppl*. 2003;2:23-6
- 203 Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:331-341
- 204 Bundrick W, Heron SP, Ray P. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology*. 2003;62:537-541
- 205 Dabhoiwala NF, Bye A, Claridge M. A study of concentrations of trimethoprim-sulfamethoxazole in the human prostate gland. *Brit J Urol*. 1976;48:77-81
- 206 Sanford. *Guide to Antimicrobial Therapy* Ed 2008
- 207 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;35:34-39
- 208 Meares EM Jr. Prostatitis and related disorders : chronic bacterial prostatitis. In: *Campbell's Urology*. Sixth Ed, W.B. Saunders Comp. USA 1992, pp:815-822
- 209 Botto H. Prostatites. *Rev Prat*. 2003;53:1785-9
- 210 Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int*. 2004;93:93-6
- 211 Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60:78-83
- 212 Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:593-608
- 213 Connolly A, Thorpe JM Jr. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am*. 1999;26:779-87
- 214 Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1991;75:359-73

-
- 215 Newton ER. The urinary tract in pregnancy. In: Clinical Urogynecology. Walters MD, Karram MM. Mosby Edts, 1993, pp:388-408
- 216 Sandberg T. Host response in women with symptomatic urinary tract infection. Scand J Infect Dis. 1989;21:67-73
- 217 Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002;14:537-43
- 218 Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001;28:581-91
- 219 Stenqvist K. Bacteriuria in pregnancy. Am J Epidemiol. 1989;129:372-9
- 220 MacLean AB. UTI in pregnancy. Br J Urol. 1997;80:10-4
- 221 Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch Intern Med. 1960;105:1994-8
- 222 Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2:CD000490
- 223 Naeye RL. Causes of the excessive rates of prenatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. N Engl J Med. 1979;100:819-23
- 224 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;73:576-82
- 225 Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. JAMA 1993;270:1971-4
- 226 Maillard F, Breart G et al. Evaluation des tests urinaires rapides à la bandelette réalisés par la femme enceinte dans le dépistage de l'infection urinaire. Gynecol Obstet Biol Reprod. 1994;23:909-913
- 227 Hagay Z. Uriscreeen : a rapid enzymatic urine screening test: useful predictor of significant bacteriuria in pregnancy. Obst Gynecol. 1996;87:410-3
- 228 NICE (National Institute for Clinical Excellence) guideline on antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman, 2003, mise à jour mars 2008 (<http://www.nice.org.uk>)
- 229 Nicolle LE, Bradley S, Colgan R. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clin Infect Dis. 2005;40:643-54.
- 230 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé : La surveillance biologique de la femme enceinte en bonne santé et sans antécédent pathologique. Concours Med. 1996 Suppl 40:3-12. (www.anaes.fr)
- 231 Comment mieux informer les femmes enceintes - Recommandations pour les professionnels de santé de la HAS, avril 2005 (www.has-sante.fr)
- 232 Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations pour les professionnels de santé de la HAS, mai 2007 (www.has-sante.fr)
- 233 Colau JC. Infections urinaires gravidiques. Rev Prat. 2003;53:1797-1800
- 234 Gratacos E, Torres P-J, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. J Infect Dis 1994;169:1390-2
- 235 Smail F, Vasquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2:CD000490
- 236 Reeves DS. A perspective on the safety of antibacterials used to treat urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 1999;33:111-20
- 237 Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. Lancet. 2001;357:979-88

-
- 238 Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet*. 2001;357:989-94
- 239 Brumfitt W. Comparaison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1979;11:275-9
- 240 Sanderson P. Pivmecillinam in bacteriuria in pregnant women. *J Antimicrob Chemother*. 1984;13:383-8
- 241 Henrion R. Etude clinique du chlorydrate de pivmecillinam dans l'infection urinaire basse de la femme enceinte. *Rev Fr Gyn Obst*. 1987;82:761-4
- 242 Heikkilä A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27:49-62
- 243 Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 1984;13:383-8
- 244 Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. Recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS, février 2007 (www.afssaps-sante.fr)
- 245 Ho MW, Wang FD et al. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;3:185-9
- 246 De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril® single dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:108-13
- 247 Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:50-2
- 248 Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infections in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:279-282
- 249 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;9:503-7
- 250 Mohamed A, Dresser GK, Mehta S. Acute respiratory failure during pregnancy: a case of nitrofurantoin-induced pneumocystis. *CMAJ* 2007;176:319-20
- 251 Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med*. 2000;343:1608-14
- 252 Whalley PJ, Cunningham FG. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1977;49:262-5
- 253 Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol*. 1981;57:578-80
- 254 Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol*. 1981;57:409-13
- 255 Savage WE. Demographic and pronostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine*. 1967;46:385
- 256 Gilstrap LC, Leveno KJ, Cunningham FG, Whalley PJ, Roark ML. Renal infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141:709-16
- 257 Beladi PH, Farkouh LJ, Gibbs RS. Intraamniotic infection and premature rupture of membranes. *Clin Perinatol*. 1997;24:43-57
- 258 Romero R, Mazor M. Infection and preterm labour. *Clin Obstet Gynecol*. 1988:553-84
- 259 Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18-23
- 260 Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Renal and urinary tract disorders. In: *Williams obstetrics*. 22nd Ed. New York (NY): McGraw-Hill 2005. p 1095-9

-
- 261 Cunningham FG. Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:797-807
- 262 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*. 2000;182:1437-40
- 263 Millar LK. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1995;5:683-7
- 264 Wing DA. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* .1999;5:683-7
- 265 Cox SM et al. Ureidopenicillin therapy for acute antepartum pyelonephritis. *Curr Ther Res*. 1988;44:1029-34
- 266 Angel JL et al. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study of oral versus intravenous antibiotherapy. *Obstet Gynecol*. 1990;76:28-32
- 267 Vasquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD002256
- 268 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;172:129-133
- 269 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;92:249-53