

ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE

Recommandations de la STPI 2016



STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

En collaboration avec :

- **Le Réseau de Médecine Générale- Médecine de Famille de Tunisie**
- **La Société Tunisienne et le Collège de Gynécologie-Obstétrique**
- **La Société Tunisienne de Médecine d'Urgence**
- **La Société Tunisienne de Néphrologie**
- **La Société Tunisienne d'Urologie**

- Texte Long-

Révision et validation : Février 2018

GROUPE DE TRAVAIL

Pr Hajer BEN BRAHIM, Infectiologie, Monastir
Responsable du groupe définitions et moyens de confirmation

Dr Abir AOUAM, Infectiologie, Monastir
Dr Haroun AYED, Urologie, Tunis
Dr Awatef AZZABI, Néphrologie, Sousse
Pr Olfa BOUALLEGUE, Microbiologie, Sousse
Dr Moez CHERIF, Médecine Générale, Monastir
Pr Meriem FEKIH, Gynécologie-Obstétrique, Sousse

Pr Ilhem BOUTIBA, Microbiologie, Tunis
Responsable du groupe de travail microbiologie
Pr wafa ACHOUR, Microbiologie, Tunis
Pr Asma FERJANI, Microbiologie, Sousse
Dr Yosr GUEDRI, Microbiologie, Monastir
Pr Sonda MEZGHANI-MAALEJ, Microbiologie, Sfax
Dr Mabrouka SAIDANI, Microbiologie, Tunis

Pr Wissem HACHFI, Infectiologie, Sousse
Président du groupe de travail, responsable du groupe pyélonéphrites
Pr Samia BARBOUCH, Néphrologie, Tunis
Dr Foued BELLAZREG, Infectiologie, Sousse
Pr Aida BERRICHE, Infectiologie, Tunis
Pr Riadh BOUKEF, Médecine d'Urgence, Sousse
Dr Farhat GUETAT, Médecine Générale, Sousse

Pr Chakib MARRAKCHI, Infectiologie, Sfax
Responsable du groupe cystites
Pr Adel CHAARI, Médecine d'Urgence, Sfax
Dr Abdelkarim DERBAL, Médecine Générale, Sfax
Dr Zouhour HATTAB, Infectiologie, Sousse
Dr Makram KOUBAA, Infectiologie, Sfax
Pr Amel LETAIEF, Infectiologie, Sousse
Chargée du projet

Pr Riadh BATTIKH, Infectiologie, Tunis
Responsable du groupe infections urinaires masculines
Pr Rim ABDELMALEK, Infectiologie, Tunis
Dr Rym ABID, Infectiologie, Tunis
Pr Abderrazak BOUZOUITA, Urologie, Tunis

Pr Lamia AMMARI, Infectiologie, Tunis
Responsable du groupe infections urinaires et grossesse
Pr Sonia BEN HAMOUDA, Gynécologie-Obstétrique, Tunis
Dr Med Hechmi BESBES, Médecine Générale, Tunis
Dr Emna ELLEUCH, Infectiologie, Sfax
Dr Chawki LOUSSAIEF, Infectiologie, Monastir

GROUPE DE LECTURE

Pr Abdellatif ACHOUR, Néphrologie, Sousse
Pr Leila ATTIA, Gynécologie-Obstétrique, Tunis
Pr Sonia BEN HAMED, Infectiologie, Sfax
Pr Assia BEN HASSEN, Microbiologie, Tunis
Pr Lamia BEN HASSINE, Médecine Interne, Tunis
Pr Mounir BEN JMAA, Infectiologie, Sfax
Pr Saida BEN REJEB, Microbiologie, Tunis
Pr Yassine BINOUS, Urologie, Mahdia
Pr Jalel BOUKADIDA, Microbiologie, Sousse

Pr Mohamed CHAKROUN, Infectiologie, Monastir
Pr Adnene HAMMAMI, Microbiologie, Sfax
Pr Hédi KHAIRI, Gynécologie-Obstétrique, Sousse
Pr Badreddine KILANI, Infectiologie, Tunis
Pr Lotfi JEMNI, Infectiologie, Sousse
Pr Soudani MARGHLI, Médecine d'Urgence, Mahdia
Pr Hanen TIOURI-BEN AISSA, Infectiologie, Tunis
Pr Ahmed ZRIBI, Infectiologie, Tunis

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
METHOD.....	5
I. TERMINOLOGIE	8
II. OUTILS DE DIAGNOSTIC POSITIF DES INFECTIONS URINAIRES	11
1. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU).....	11
2. Bandelette urinaire.....	14
III. EPIDEMIOLOGIE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	18
1- Généralités.....	18
2- Données tunisiennes de la résistance aux antibiotiques	19
3- Répartition des espèces bactériennes impliquées	19
4- Résistance de <i>E. coli</i> aux antibiotiques	20
5- <i>E. coli</i> résistant aux C3G par production de β lactamase à spectre étendu	23
IV. CYSTITES	31
1. Cystite aiguë simple... ..	31
2. Cystite aiguë à risque de complication.....	38
3. Cystites aiguës récidivantes.....	40
V. PYELONEPHRITES AIGUES	53
1. PNA simple sans signe de gravité	53
2. PNA à risque de complication, sans signe de gravité.....	58
3. PNA grave	61
VI. INFECTIONS URINAIRES MASCULINES	74
1. Diagnostic.....	74
2. Traitement.....	76
VII. INFECTIONS URINAIRES AU COURS DE LA GROSSESSE.....	83
1. Bactériurie asymptomatique gravidique.....	83
2. Cystite aiguë gravidique	87
3. PNA gravidique	90

INTRODUCTION ET CONTEXTE

Les infections urinaires sont parmi les infections les plus fréquentes aussi bien en médecine générale de première ligne que dans les structures hospitalières spécialisées. Elles nécessitent un diagnostic approprié et un traitement antibiotique optimal, basé sur les données épidémiologiques locales de sensibilité des bactéries responsables pour le traitement probabiliste et sur l'analyse raisonnée des données de l'antibiogramme pour adapter l'antibiothérapie.

Vu l'évolution des connaissances et de l'épidémiologie des résistances bactériennes, les [recommandations 2002](#), élaborées par la société tunisienne de pathologie infectieuse (STPI) en collaboration avec le laboratoire d'antibiorésistance en Tunisie (LART) et d'autres sociétés savantes, nécessitent une mise à jour. La STPI s'est proposée d'actualiser les recommandations pour le traitement antibiotique des infections urinaires. Ces recommandations s'adressent à tous les cliniciens concernés par le traitement de ces infections et aux microbiologistes impliqués dans le diagnostic bactériologique.

Le thème des recommandations est : Les infections urinaires communautaires de l'adulte. Les infections urinaires chez l'enfant ; nosocomiales et sur vessie neurologique ainsi que les candiduries et les prostatites chroniques sont exclues de ce travail.

Les partenaires sont le Réseau des Associations de Médecine Générale/ Médecine Familiale de Tunisie, la Société Tunisienne et le Collège de Gynécologie-Obstétrique, la société Tunisienne de Médecine d'Urgence, la société Tunisienne de Néphrologie et la Société Tunisienne d'Urologie. Les résultats attendus sont essentiellement d'harmoniser la prise en charge et les méthodes du diagnostic microbiologique des infections urinaires en médecine générale et dans les spécialités concernées, d'aider aux meilleurs soins pour les patients à l'échelle individuelle et de contribuer à la maîtrise des résistances croissantes des bactéries, à travers un usage rationnel des antibiotiques, fréquemment prescrits pour le traitement de ces infections.

Suite à la rédaction puis la validation de ces recommandations, un document consensuel de synthèse des recommandations nationales de pratique clinique sera mis à la disposition des prescripteurs pour aider à la prise en charge de ces infections. Ce document servira également à d'éventuelles évaluations des pratiques professionnelles.

METHODOLOGIE

La Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse (STPI) avait saisi un de ses membres en tant que chargée de projet. La Société Tunisienne d'Urologie, le Collège National et la Société Tunisienne de Gynécologie-Obstétrique, le réseau national des associations de Médecine de famille/ Médecine Générale, la Société Tunisienne de Néphrologie et la Société Tunisienne de Médecine d'Urgence ont été consultés par la chargée de projet pour proposer des représentants afin de participer à l'élaboration de ces recommandations.

Le groupe de travail a sollicité des experts des disciplines concernées, de mode d'exercice libéral et hospitalo-universitaire et exerçant dans différentes régions. Les questions posées étaient les suivantes :

- 1/ comment classer et apprécier la gravité d'une infection urinaire communautaire de l'adulte
- 2/ comment confirmer une infection urinaire au laboratoire
- 3/ quel est le taux de résistance des uropathogènes responsables d'IU communautaire de l'adulte et quels sont les facteurs de risque d'un germe résistant
- 4/ comment prescrire une antibiothérapie pour traiter une cystite chez l'adulte
- 5/ comment prendre en charge une cystite récidivante
- 6/ comment prescrire une antibiothérapie pour traiter une pyélonéphrite chez l'adulte
- 7/ quelle est la place des aminosides en monothérapie pour le traitement des pyélonéphrites
- 8/ comment traiter une infection urinaire à entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre élargi
- 9/ comment traiter une prostatite aiguë
- 10/ comment prendre en charge une infection urinaire chez la femme enceinte

Pour répondre à ces questions, les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction du président de groupe de travail et de 6 coordinateurs responsables de sous groupes (voir détail dans la [note de cadrage](#))

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation de Medline. 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 2007 (date de publication du consensus national). Des références plus anciennes pertinentes ont également été incluses dans ces recommandations.

Ces recommandations et leur argumentaire ont été établis en accord avec la méthodologie reconnue à l'échelle internationale pour l'élaboration de recommandations de pratique clinique (RPC). Les grades A, B ou C sont attribués **aux recommandations de traitement** en fonction du niveau de preuve scientifique des études sur lesquelles elles reposent (tableau I). Lorsque les

données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations résultent d'un accord professionnel prenant en compte l'avis des experts. Dans certaines indications de traitement antibiotique, la gradation des recommandations ne présume pas obligatoirement du degré de force de ces recommandations. En effet, la force de recommandation tient compte en premier lieu de l'efficacité du médicament dans les essais cliniques, mais également des taux et de l'évolution de la résistance locale des uropathogènes et des propriétés de l'antibiotique, de son potentiel de provoquer des effets indésirables et de son impact sur le microbiote.

Le texte élaboré par les différents groupes de travail a ensuite été soumis à un groupe de lecture, comportant des experts qui ont évalué de façon individuelle la qualité méthodologique, la validité scientifique des propositions et leurs pertinences. Après finalisation par le groupe de travail, la validation finale est réalisée en séance plénière, en présence de tous les groupes et les sociétés impliquées. L'argumentaire et le texte court des recommandations seront téléchargeables sur le site de la STPI.

Tableau I : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Force des recommandations¹ (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 	C Faible niveau de preuve scientifique

¹. Haute Autorité de Santé- France, Décembre 2010

LISTE DES ABREVIATIONS

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

EAU: European association of urology

EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

LART: Laboratoire d'Antibio-Résistance en Tunisie

STPI: Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse

Termes médicaux

BLSE: bêta-lactamase à spectre étendu / **EBLSE**: entérobactérie productrice de BLSE

BA : bactériurie asymptomatique

BU: bandelette urinaire

C3G : céphalosporines de 3^{ème} génération

ECBU: examen cyto-bactériologique des urines

IUC : infections urinaires communautaires

PNA: pyélonéphrite aigue

TMP-SMX: triméthoprime-sulfaméthoxazole (ou cotrimoxazole)

UFC: unités formant colonies

I. TERMINOLOGIE

Les infections urinaires sont un motif très fréquent de consultation et de prescription d'antibiotiques aussi bien en ville qu'en pratique hospitalière. Elles réalisent différents tableaux et formes cliniques. Le diagnostic est évoqué sur un ensemble de signes cliniques variables en fonction de la localisation anatomique et le terrain. La confirmation repose sur la mise en évidence d'une leucocyturie et d'une bactériurie significatives.

1. Formes cliniques

1.1 Cystite aiguë

Les signes habituellement rencontrés sont : brûlures mictionnelles, pollakiurie, dysurie, urgenturie et douleurs hypogastriques. Ces signes sont d'autant plus prédictifs d'une infection urinaire qu'il n'existe pas une infection vaginale associée [1, 2]. Une cystite aiguë simple ne s'accompagne jamais de fièvre. La présence d'une hématurie macroscopique, facteur discriminatif de l'atteinte urinaire, n'est pas inhabituelle dans les cystites aiguës et ne représente pas un facteur de complication [3].

Le diagnostic d'une cystite est évoqué sur la présence de signes d'irritation du bas appareil urinaire. La valeur diagnostique de ces signes augmente en cas d'hématurie associée et est nettement diminuée en présence d'une vulvovaginite et de pertes vaginales associées.

1.2 pyélonéphrite aiguë

La pyélonéphrite aiguë (PNA) est définie par l'infection bactérienne du parenchyme rénal et du système collecteur du rein. La PNA est suspectée devant la survenue brutale de signes de cystite associés aux signes d'atteinte du parenchyme rénal [4, 5].

- Une fièvre supérieure à 38°5, des frissons, un malaise général ;
- Des douleurs lombaires ou costo-vertébrales, le plus souvent unilatérales. Elles peuvent être spontanées, ou provoquées lors de l'examen clinique. Elles peuvent irradier sous les côtes ou descendre vers le pubis, évoquant une colique néphrétique.
- Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, ballonnements).

Parfois, le tableau est incomplet : fièvre isolée, cystite fébrile sans douleur lombaire. Les méta-analyses montrent une disparité des critères retenus pour définir une PNA notamment pour le critère fièvre et la constance des signes d'irritation du bas appareil urinaire [5].

1.3 Infection urinaire masculine

Le terme «infections urinaires masculines» inclut diverses présentations cliniques, des formes peu symptomatiques sans fièvre jusqu'au choc septique. Cette diversité justifie de moduler la prise en charge initiale en fonction des signes cliniques.

Fait important, aucun test diagnostique non invasif ne permet d'écarter avec certitude une prostatite aiguë, qui doit donc être prise en compte dans la prise en charge ultérieure (choix des antibiotiques, durée de traitement, bilan urologique).

1.4 Bactériurie asymptomatique

Elle correspond à un ECBU positif chez un patient asymptomatique. Le seuil de 10^5 UFC/ml est classiquement retenu. Chez la femme, un 2^{ème} ECBU positif avec la même bactérie, est utile pour retenir la BA [6]. La leucocyturie n'a pas d'intérêt dans ce cas.

1.5 Infection urinaire du sujet âgé

Elle correspond à toute infection urinaire, signes cliniques avec ECBU positif, survenue chez une personne âgée de plus de 75 ans ou ≥ 65 ans avec des critères de fragilité [7-9].

Les critères de fragilité sont les suivants :

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année.
- Vitesse de marche lente.
- Faible endurance.
- Faiblesse/fatigue.
- Activité physique réduite.
- Présence de co-morbidités.

1.6 Infection urinaire gravidique

Toute infection urinaire qui survient chez une femme enceinte, quelque soit le terme est appelée « infection urinaire gravidique ». Elle peut se manifester sous trois formes: bactériurie asymptomatique (BA), cystite aiguë gravidique et PNA gravidique. L'infection urinaire peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et pour le fœtus.

2. Définition des infections urinaires

2.1 Infection urinaire simple

Une infection urinaire est considérée comme simple lorsqu'elle survient chez une femme jeune, non enceinte et sans antécédents pathologiques particuliers.

2.2 Infection urinaire à risque de complication

Ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe [7-12].

Sont retenus comme facteurs de risque de complication :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire : résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, etc..
- Sexe masculin, vu la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes.
- Grossesse.

- Age du patient de plus de 75 ans ou de 65 ans et en présence d'au moins 3 critères de fragilité.
- Immunodépression grave: chimiothérapie, corticoïdes, tumeur maligne, transplantation, etc.
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

2.3 Infections urinaires graves

Ce sont les PNA et les IU masculines associées à : Un sepsis, un choc septique ou une indication de drainage chirurgical ou interventionnel.

- Le sepsis est défini par une infection associée à une dysfonction d'organe en rapport avec une réponse inappropriée de l'organisme à l'infection et attestée par un score de SOFA ≥ 2 (tableau II)
- Choc septique : c'est un sepsis associé à une hypotension, nécessitant le recours aux drogues vaso-actives pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et des lactates sanguines > 2 mmol/l.

Tableau II : Score de SOFA (*Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA February, 2016.*)

Système	Score				
	0	1	2	3	4
PaO2/FiO2	≥ 400	<400	<300	<200	<100
Plaquettes 10 ³ /mm ³	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Bilirubine umol/l	20	20-32	33-101	102-204	>204
PAM mm Hg	≥ 70	<70	Dopamine <5 ou dobutamine quelque soit la dose	Dopamine 5.1-15 ou epinephrine ≤ 0.1 ou norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine >15 ou epinephrine >0.1 ou norepinephrine >0.1
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatininémie umol/l	110	110- 170	171-299	300-440	>440
Diurèse ml/jour				<500	<200

GCS : score de Glasgow ; PAM : pression artérielle moyenne.

Une PNA ou infection urinaire masculine est considérée grave lorsqu'elle s'associe à :

- ***Un sepsis : Score de SOFA ≥ 2***
- ***Un choc septique***
- ***Une indication de drainage chirurgical ou interventionnel***

2.4 Cystites récidivantes

Une cystite récidivante est définie par la survenue chez la femme à partir de 4 épisodes de cystite aiguë par an ou 3 épisodes dans le semestre. La présence d'anomalies gynécologiques ou urologiques sous-jacentes doivent être éliminées avant de retenir le diagnostic de cystite récidivante, nécessitant des mesures préventives [3]. Elle est souvent liée à des facteurs favorisants notamment : relations sexuelles, boisson insuffisante, mictions rares, constipation, utilisation de

spermicide, excès d'hygiène intime, antécédent de cystite chez la mère, prolapsus, ménopause.

La cystite récidivante de la femme est définie par la survenue d'au moins 4 épisodes de cystites aiguës par an ou 3 épisodes dans le semestre

II. OUTILS DIAGNOSTIQUES MICROBIOLOGIQUES DES INFECTIONS URINAIRES

L'infection urinaire est l'une des infections communautaires les plus fréquentes, dont le diagnostic repose sur l'ECBU qui permet de confirmer l'infection par l'isolement, l'identification de l'agent responsable et la réalisation d'un antibiogramme.

A l'état normal, le tractus urinaire est stérile sauf dans les derniers centimètres de l'urètre distal là où existe une flore polymorphe d'origine digestive, cutanée et génitale.

Le diagnostic de l'infection urinaire repose sur des signes cliniques évocateurs et l'existence d'une bactériurie et d'une leucocyturie significatives.

1. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU est l'un des examens biologiques les moins invasifs dont l'étape pré-analytique est l'une des plus critiques en microbiologie. Des conditions de prélèvement, de conservation et de transport déficientes peuvent modifier la qualité de l'analyse bactériologique.

Condition de Prélèvement

On prélève les urines du matin ou des urines ayant séjourné au moins 3 heures dans la vessie. L'échantillon d'urine à analyser est celui du milieu du jet du fait de sa représentativité de l'urine vésicale normalement stérile. Son recueil doit se faire en évitant sa contamination par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région génitale externe chez la femme.

Le mode de recueil de l'échantillon d'urines doit se faire après lavage hygiénique des mains et toilette soignée du méat et de la région vulvaire (chez la femme). Le premier jet (20ml) d'urines est éliminé et ne sont recueillis que les 20 à 30 ml suivants dans un flacon stérile, en évitant de toucher le bord supérieur du flacon. Le flacon, fermé hermétiquement et identifié, sera porté immédiatement au laboratoire accompagné de la prescription.

Plus rarement, l'urine est recueillie par ponction sus-pubienne qui reste le « gold standard » ou par cathétérisme urétral. Chez les patients incontinents, le recueil d'urines se fait par sondage urinaire (aller/retour) chez la femme et par collecteur pénien chez l'homme.

Conservation et transport

Les urines recueillies doivent être acheminées rapidement au laboratoire. Elles ne doivent jamais être conservées plus de deux heures à température ambiante avant la mise en culture. Néanmoins, elles peuvent être conservées à +4°C pour une durée maximale de 12 heures.

Examen cytologique et bactériologique :

Examen cytologique :

L'urine normale contient moins de 10.000 leucocytes ou hématies/ml. Quelques cellules épithéliales et urothéliales, des cylindres et des cristaux peuvent également être observés.

La leucocyturie traduit la réponse inflammatoire de l'organisme face à l'agression du tractus urinaire par un agent pathogène. Elle est considérée comme significative si elle est $\geq 10^4$ leucocytes/ml. L'absence de leucocyturie a une bonne valeur prédictive négative (80 à 90%) pour exclure une infection urinaire. Néanmoins, une leucocyturie peut être absente dans d'authentiques infections urinaires, quand l'ECBU est réalisé précocement, ou chez les patients neutropéniques ou si l'échantillon d'urine n'a pas été traité rapidement et les leucocytes se trouvent dès lors altérés.

Mise en culture:

Elle a pour but de confirmer le diagnostic d'une infection urinaire. Elle permet de dénombrer le micro-organisme, de l'identifier et de tester sa sensibilité aux antibiotiques. Au-delà de deux types de colonies différentes, l'analyse ne peut être poursuivie car les infections polymicrobiennes d'origine communautaire sont rares.

La culture quantitative est réalisée à l'aide d'une anse calibrée (10 μ l), Une bactériurie inférieure à 10³ UFC/ml est en faveur de l'absence d'infection ou de colonisation. Une bactériurie $\geq 10^3$ UFC/ml est en faveur d'une infection probable mais en tenant compte du contexte clinique, du nombre d'espèces isolées, de la nature des bactéries isolées et de la présence d'une leucocyturie significative.

Selon les nouvelles recommandations de l'« European guidelines for urine analysis » et les dernières conférences de consensus Européens, **quatre catégories** de microorganismes peuvent être distinguées en fonction de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires et le seuil de bactériurie significative [13-20].

Catégorie 1 : Bactéries systématiquement responsables d'infection lorsqu'elles sont isolées à partir de 10³ UFC/ml, il s'agit d'*Escherichia coli*, responsable de 80% des cas de cystites aiguës simples, et *Staphylococcus saprophyticus* agent responsable des cystites aiguës communautaires des jeunes femmes de 15 à 30 ans.

Catégories 2 : Certaines bactéries moins souvent responsables d'infections urinaires mais souvent impliquées dans les infections nosocomiales. Il s'agit des entérobactéries autres que *E. coli* (*Proteae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., ...), *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium urealyticum*, *Enterococcus* spp et *Staphylococcus aureus*.

Catégorie 3 : Certains pathogènes sont considérés comme étant « douteux » *Streptococcus agalactiae*, staphylocoques à coagulase négative (autres que *Staphylococcus saprophyticus*),

Acinetobacter spp, *S. maltophilia*, *Pseudomonas spp* autres que *P. aeruginosa* et *Candida spp*. Leur implication comme pathogène exige un niveau de bactériurie supérieur à 10⁵ UFC/ml.

Catégorie 4 : Certaines bactéries sont considérées comme des contaminants et appartiennent à la flore urétrale ou génitale de proximité telle que *Lactobacillus*, *Gardenella vaginalis*, *Corynebacterium spp* (sauf *C. urealyticum*) et les streptocoques alpha hémolytiques.

Tableau III : infection urinaires communautaires : interprétation en fonction des catégories des espèces bactériennes responsables.

Espèce bactérienne	Leucocyturie ≥10 ⁴ /ml	Bactériurie Seuil de significativité	Signification clinique
Catégorie 1 <i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	+	≥10 ³ UFC/ml	Infection urinaire
Catégorie 2 Entérobactéries (autres que <i>E. coli</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>C.urealyticum</i> ,	+	≥10 ³ UFC/ml chez l'homme ≥10 ⁴ UFC/ml chez la femme	Infection urinaire
Catégorie 3 <i>Streptococcus agalactiae</i> , Staphylocoques à coagulase négative (autres que <i>S saprophyticus</i>), <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Pseudomonas spp</i> (autres que <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. maltophililia</i> <i>Candida spp</i>	+	≥10 ⁵ UFC/ml	Leur implication exige la positivité d'au moins deux échantillons d'urine et des critères cliniques d'inflammation
Catégorie 4 <i>Lactobacillus</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>Corynebacterium spp et</i> Streptocoques alpha hémolytiques	variable		Sont considérés comme espèces contaminantes sauf isolement sur ponction sus pubienne

NB : D'autres seuils de signification sont appliqués en cas d'ECBU prélevé par ponction sus-pubienne (>10 UFC/mL pour les bactéries des groupes 1 à 4) ou par sondage simple (> 10³ UFC/ml pour les bactéries des groupes 1 à 3).

Conclusion

L'ECBU est une analyse simple mais tributaire de deux temps critiques, l'étape pré-analytique, qui conditionne le résultat de l'analyse, et l'interprétation microbiologique. En cas de problème d'interprétation, un nouveau prélèvement doit être réalisé. L'isolement de micro-organismes responsables doit obligatoirement être suivi d'un antibiogramme pratiqué selon les recommandations du CA-SFM / EUCAST.

1. En présence de signes cliniques, l'ECBU est le seul examen qui permet de confirmer une infection urinaire. Pour les espèces bactériennes les plus courantes (catégories 1 et 2) :

1.1 Le seuil de bactériurie retenu comme significatif pour l'homme est de 10^3 UFC/ml quelque soit le germe en cause.

1.2 Chez la femme, le seuil de bactériurie est de 10^3 UFC /ml pour *E. coli* et *S. saprophyticus*, et de 10^4 UFC /ml pour les autres entérobactéries.

2. Bandelette urinaire (BU)

L'intérêt essentiel du dépistage par les bandelettes urinaires réside dans sa faisabilité à domicile, à la consultation, ou même au lit du malade. Elles doivent être réalisées sur des urines fraîchement émises et elles permettent de rechercher essentiellement une leucocyturie et des nitrites. La positivité des nitrites traduit la présence de germes capables de réduire les nitrates en nitrites grâce à une enzyme : nitrate réductase. C'est le cas des entérobactéries. Certains germes ne produisent pas de nitrate réductase tels que les staphylocoques, les entérocoques, *Pseudomonas spp* et *Acinetobacter spp*. Chez la femme symptomatique, une BU négative permet d'éliminer une infection urinaire avec un taux très faible de faux négatif (VPN > 95%) en l'absence d'immunodépression grave. Chez l'homme, la présence de leucocytes et/ou les nitrites permet de retenir le diagnostic (VPP > 90%). Mais son absence n'élimine pas le diagnostic. La BU seule n'est recommandée que dans la cystite aiguë simple. Elle peut être demandée dans les autres situations pour aider au diagnostic. En cas de positivité, un ECBU doit être réalisé systématiquement sauf dans la cystite simple non récidivante.

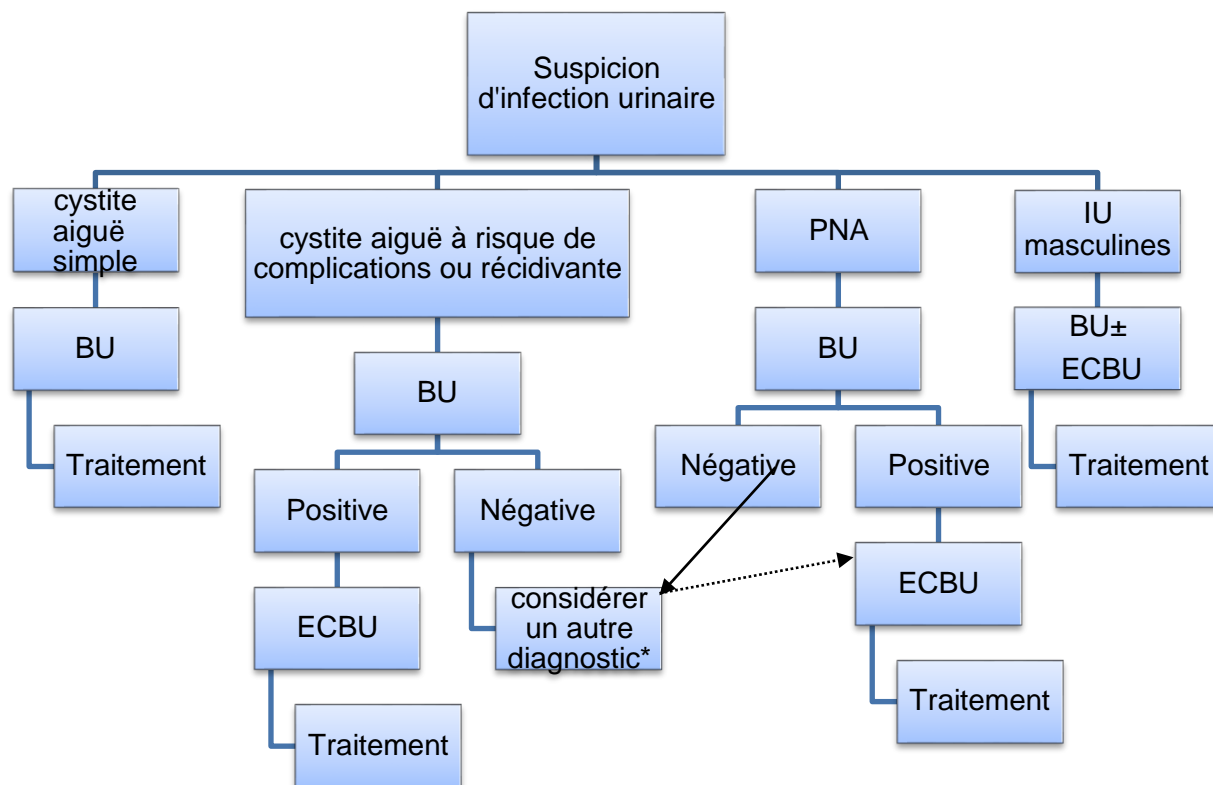
- 1. La BU est le seul examen à envisager en cas de cystite aiguë simple.**
- 2. Chez la femme symptomatique, une BU négative permet d'éliminer une infection urinaire avec un taux très faible de faux négatif (VPN>95%) en l'absence d'immunodépression grave.**
- 3. Chez l'homme symptomatique, la présence de leucocytes et/ou les nitrites, à la bandelette urinaire a une VPP > 90%. Mais son absence n'élimine pas le diagnostic.**
- 4. La suspicion d'une infection urinaire chez l'homme doit toujours faire indiquer un ECBU indépendamment des résultats de la BU.**

Références:

- 1/ Medina Bombardó D, Jover Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? *BMC Family Practice*. Bio Med Central 2011;12(1):111.
- 2/ Iesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T: Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11:78.
- 3/ Bruyère F., Boiteux J.-P. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. *Encycl Med Chir Urologie* 2011;18-221-A-10.
- 4/ Cornu J.N., Renard-Penna R., Rouprêt M. Pyélonéphrite aiguë non compliquée de l'adulte : diagnostic et traitement. *Encycl Med Chir Urologie* 2008;18-070-A-10.
- 5/ Piccoli GB, Consiglio V, Colla L, et al. Antibiotic treatment for acute 'uncomplicated' or 'primary' pyelonephritis: a systematic, 'semantic revision'. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 (suppl 1):S49-S63.
- 6/ Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103–20.
- 7/ SPILF Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandation 2015.
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
- 8/ Kofteridis DP, Papadimitraki E, Mantadakis E, et al. Effect of diabetes mellitus on the clinical and microbiological features of hospitalized elderly patients with acute pyelonephritis. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(11):2125–8.
- 9/ Anthony J. Schaeffer, Lindsay, E. Nicolle. Urinary Tract Infections in Older Men. *N Engl J Med* 2016;374:562-7.
- 10/ Reyner K, Heffner AC, Karvetski CH. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34:694–6.
- 11/ Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2015;8:129–36.
- 12/ Pertel PE, Haverstock D. Risk factors for a poor outcome after therapy for acute pyelonephritis. *BJU Internal* 2006;98:141–7.

- 13/ Diagnostic microbiologique des infections urinaires. In Rémic Référentiel en microbiologie médicale ; 81-92. 4^e édition, 2010
- 14/Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant, argumentation et recommandations, 2007.
- 15/ Afssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Med Mal Infect* 2008;385:S203–52.
- 16/ Société Française de Microbiologie et European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European manual of Clinical Microbiology, 1st Ed. Epernay, France, 2012.
- 17/ Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369(20):1883-91.
- 18/ Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med*. 2013;20(7):631-45.
- 19/ Den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(604):e780-6.
- 20/ CA-SFM/EUCAST 2015

Figure 1 : Algorithme de prise en charge diagnostique des infections urinaires communautaires.



* sauf en cas d'immunodépression grave ou forte suspicion clinique. BU négative : absence de leucocyturie et de nitrites

III. EPIDEMIOLOGIE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES GERMES RESPONSABLES D'INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE

1- Généralités

Les infections urinaires communautaires (IUC) sont essentiellement dues à des bactéries commensales uropathogènes telles que *E. coli*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp* et *S. saprophyticus*. *E. coli* est cependant la principale bactérie incriminée [1]. Dans les infections urinaires compliquées l'écologie est similaire. Cependant, en cas de malformation des voies excrétrices, d'obstacles ou de présence de matériel (sonde transitoire ou à demeure), *Enterococcus spp* et *Pseudomonas spp* sont plus fréquemment retrouvés.

Le tractus urinaire se contamine essentiellement par voie ascendante à partir de la flore périnéale, avec invasion de la vessie, puis éventuellement d'un ou des deux rein(s) et/ou de la prostate [2]. La migration des bactéries le long des voies urinaires, en dépit du flux urinaire, requiert de nombreux facteurs de virulence (antigènes somatiques, adhésines fimbriales et afimbriales, hémolysine, sidérophores...) [2].

Initialement les souches commensales étaient sensibles à la majorité des antibiotiques ayant une bonne diffusion dans le tractus urinaire. Cependant, l'utilisation massive et souvent abusive des antibiotiques ne cesse d'exercer une forte pression de sélection sur les bactéries, notamment celles du microbiote intestinal [3], sans oublier l'effet de l'alimentation et du manque l'hygiène qui majorent le problème. Ainsi, sont sélectionnées dans les flores digestives des bactéries résistantes voire multirésistantes aux antibiotiques (BMR). L'utilisation des fluoroquinolones, des céphalosporines surtout en prise orale, la ceftriaxone et l'association amoxicilline-acide clavulanique augmente le risque de développer une IU à bactérie résistante [3, 4]. Cette forte pression de sélection a donc un retentissement clinique majeur. En Tunisie, le portage digestif de *E. coli* producteur de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) chez des volontaires sains est de 7,5% chez l'adulte [5] et de 5% chez l'enfant [6].

Au cours des dernières années, des BMR ont émergé et diffusé dans le milieu communautaire, problème initialement limité au milieu hospitalier. Parmi ces BMR, les entérobactéries productrices de BLSE constituent un problème alarmant touchant un grand nombre de pays [7-12]. La connaissance de données actualisées sur la résistance aux antibiotiques est impérative pour mieux guider l'antibiothérapie de première intention et donc garantir une meilleure prise en charge des malades.

2- Origine des données tunisiennes de la résistance aux antibiotiques :

Il est donc impératif de définir le profil microbiologique des IUC de l'adulte en Tunisie. Cependant, les données épidémiologiques tunisiennes disponibles sont basées sur des études rétrospectives où l'origine communautaire des souches n'est pas certaine. Afin d'identifier au mieux le profil bactériologique des germes impliqués dans les IUC de l'adulte, on s'est basé sur les données de six études tunisiennes (tableaux IV- VI)

- Quatre études monocentriques réalisées dans différentes régions (Tunis, Sousse et Sfax) :
 - une étude réalisée à Sousse sur 1351 souches isolées au laboratoire de Microbiologie-Immunologie du CHU de Farhat Hached, à partir des urines de patients suivis aux consultations externes ou aux urgences en 2015.
 - une 1^{ère} étude réalisée à Sfax sur 129 cas d'IU suivis au service des Maladies Infectieuses du CHU de Hédi Chaker entre 2014 et 2015.
 - une 2^{ème} étude réalisée à Sfax sur 640 souches isolées des urines au laboratoire de la polyclinique de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) en 2015.
 - une étude réalisée à Tunis sur 1120 souches d'entérobactéries isolées au laboratoire de Microbiologie-Biochimie de l'Hôpital Aziza Othmana à partir des urines de patientes suivies en ambulatoire entre 2012 et 2015.
- Deux études multicentriques M1 et M2:
 - M1 : Une étude rétrospective réalisée sur 591 cas d'IU suivis dans les cinq services des Maladies Infectieuses de la Tunisie et le service d'Urologie de l'hôpital Charles Nicolle entre le 1^{er} Juin 2014 et le 31 Mai 2015.
 - M2 : Une étude prospective réalisée au mois d'octobre 2015, sur 284 souches communautaires isolées à partir d'urines de patients consultant ou hospitalisés dans six Centres Hospitalo-Universitaires (Charles Nicolle, La Rabta, Aziza Othmana, Abderrahmen Mami, Habib Bourguiba de Sfax et le Centre National de Greffe de Moelle Osseuse).

Les 2 études multicentriques sont hétérogènes (recrutement des patients) et présentent de nombreux autres biais (pas de différenciation entre nature communautaire et associée aux soins, population consultant à l'hôpital ne reflète pas exactement la population générale (anciens patients de l'hôpital, parents de personnels, cas compliqués, infections à bactéries résistantes, ...). Elles représentent donc un faible niveau de preuve scientifique.

Concernant les taux de résistance aux antibiotiques, nous nous sommes basés uniquement sur ceux d'*E. coli*, espèce majoritaire.

3- Répartition des espèces bactériennes impliquées :

Les différentes études confirment la première place qu'occupe *E. coli*, dans les IUC de l'adulte avec des fréquences entre 60,5% et 71,8%, suivi de *K. pneumoniae* (11,53% à 14,7%) et de *P. mirabilis* (2,5% à 3,9%). La fréquence d'isolement de *E. coli* chez la femme rejoint les données globales, alors que chez l'homme elle chute à près de 50%, tout en restant en première place. *S. saprophyticus* est rarement isolé dans nos séries (0,7% à 3,95% des IUC de la femme).

Tableau IV : Répartition globale selon les espèces bactériennes

Centres participants	Multicentrique (M1)	Multicentrique (M2)	Consultations Urgences Sousse	Service Maladies Infectieuses Sfax (<i>E. coli</i>)	Polyclinique CNSS Sfax	Ambulatoire Hôpital A.Othmana Tunis
Période de l'étude	2014-15 18 mois	2015 1 mois	2015	2014-15	2015	2012-15
Nombre de souches	n= 591	n= 284	n=1351	n=129	n=640	n=1120
<i>E. coli</i>	69%	60,5%	71,3%	100%	71,8%	60,48%
<i>K. pneumoniae</i>	16,7%	15,8%	12,9%	-	14,6%	17,97%
<i>P. mirabilis</i>	2,3%	3,2%	2,5%	-	3,9%	5,75%
<i>S. saprophyticus</i>	2,5%	0,7%	ND	-	ND	-
<i>Streptococcus</i> groupe B	1,2%	4,2%	ND	-	1,7%	-

ND : résultat Non Disponible

4- Résistance de *E. coli* aux antibiotiques: (tableau V)

E. coli est naturellement sensible à toutes les pénicillines actives sur les bactéries à Gram négatif, aux céphalosporines, aux carbapénèmes, aux quinolones, aux aminosides, à la fosfomycine, à la nitrofurantoïne et à l'association sulfamide triméthoprime (SMX-TMP).

4-1- Amino-pénicillines :

La résistance de *E. coli* à l'ampicilline varie de 55,4% à 68,6%, ce qui contre indique l'utilisation des amino-pénicillines dans le traitement probabiliste des IUC, d'autant plus que *K. pneumoniae* est naturellement résistante à ce groupe de β -lactamines.

4-2- Amoxicilline- Acide clavulanique :

La résistance de *E. coli* à l'association amoxicilline - acide clavulanique se situe entre 39,9% et 41,9%. Ces pourcentages ne sont pas compatibles avec son utilisation dans le traitement probabiliste des IUC.

4-3- Pivmécillinam :

Du groupe des amidino-pénicillines, le pivmécillinam a une affinité sélective pour la protéine de liaison aux pénicillines de type 2 (PLP2), à la différence de la majorité des autres β -lactamines. Du fait de son spectre limité aux entérobactéries et de sa forte concentration dans les urines, sa seule indication est le traitement de l'infection urinaire [13]. La prévalence de résistance au

pivmécillinam n'est pas documentée en Tunisie car aucun laboratoire de bactériologie ne teste cette molécule, jusqu'en 2015. Son utilisation pourrait être envisageable si des études ultérieures montrent son efficacité sur les souches tunisiennes.

4-4- Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) :

La résistance acquise de *E. coli* aux C3G est essentiellement due à la production de BLSE. Plus rarement, il peut s'agir d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique [14]. Son taux varie selon les études tunisiennes de 0,62% à Sousse à 10,2% à Sfax.

La sensibilité au céfixime est généralement extrapolée de celle des C3G injectables. Cependant, certaines études montrent une sensibilité moindre au céfixime par rapport à ces dernières [15]. La prévalence de résistance à cet antibiotique n'est pas documentée en Tunisie car aucun laboratoire de bactériologie ne testait cette molécule, jusqu'en 2015.

4-5- Aminosides (gentamicine, amikacine) :

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides à élimination urinaire. Ils gardent encore une bonne action sur la plupart des germes uropathogènes notamment les entérobactéries. La fréquence de résistance de *E. coli* à la gentamicine est inférieure à 8%, celle à l'amikacine est inférieure à 3%. Ces données sont compatibles avec leur utilisation dans le traitement probabiliste des IUC. Cependant, une augmentation du taux de résistance à la gentamicine a été constatée sur les souches isolées de la polyclinique de la CNSS de Sfax, de 2,2% en 2004 à 20,6 en 2015.

4-6- Association triméthoprime - sulfaméthoxazole (TMP-SMX) :

Nos séries rapportent des taux de résistance de *E. coli* assez importants se situant entre 35,3% et 39%. Ce qui contre indique son utilisation dans le traitement probabiliste des IUC.

4-7- Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones (FQ) sont caractérisées par un large spectre antibactérien, une excellente biodisponibilité qui autorise les traitements par voie orale, une excellente diffusion tissulaire, une pénétration intracellulaire, un effet post-antibiotique, une activité bactéricide, une efficacité clinique et bactériologique concentration-dépendante [16]. Toutes ces caractéristiques ont incité à une large utilisation des ces molécules, qui a été rapidement suivie par l'émergence de souches résistantes qui sont largement diffusé au cours des dernières années.

La résistance aux quinolones résulte principalement d'une accumulation de mutations ponctuelles au niveau des gènes chromosomiques codant les cibles de ces molécules, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. L'effet de ces mutations sur l'activité des quinolones dépend de leur type, de leur nombre et de la molécule concernée. Dans la majorité des cas, une seule mutation suffit à entraîner une résistance de haut niveau à l'acide nalidixique. En revanche, la résistance à l'ofloxacin peut nécessiter deux mutations, alors qu'il en faudra trois pour la ciprofloxacine. La

résistance s'établit ainsi par paliers successifs, par accumulation d'événements mutationnels, avec des mutants de premier niveau, puis de 2^{ème} et de 3^{ème} niveau. D'autres mécanismes chromosomiques, comme une hyperexpression des pompes d'efflux ou une imperméabilité entraînant une diminution de la concentration intracellulaire d'antibiotique peuvent également être impliqués [16]. Depuis 1998, la découverte de gènes de support plasmidique impliqués dans la résistance aux quinolones chez les entérobactéries a suscité de nombreuses études épidémiologiques qui ont mis en évidence leur large diffusion au sein d'éléments génétiques mobiles, transférables horizontalement [17]. Cette diffusion est fréquemment liée à celle d'autres gènes de résistance, particulièrement les BLSE [18]. Trois familles de gènes de résistance plasmidique ont été décrites chez les entérobactéries. Ils sont essentiellement responsables de résistance de bas niveau aux quinolones mais concourent à une augmentation de la fréquence de sélection des mutants résistants par une augmentation de la concentration de prévention de sélection de mutants résistants (concentration la plus basse pour laquelle aucune apparition de mutants résistants n'est obtenue).

En Tunisie, la prévalence des déterminants plasmidiques de résistance aux FQ chez *E. coli* varie de 10,5% à 22,7% [19-20]. Leur association à des mutations dans les gènes cibles était notée dans 57,5% des cas [20].

D'après les différentes études tunisiennes, les taux de résistance aux FQ varient de 6,9% à 29,5% pour l'ofloxacin et de 14,6% à 28,6% pour la ciprofloxacine. Ces taux assez variables seraient le reflet d'habitudes de prescription différentes et souvent ne permettent pas l'utilisation de ces molécules en première intention dans le traitement des infections urinaires.

De plus, dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés, il n'y a pas lieu de prescrire une FQ. En effet, la sélection de germes résistants et éventuellement la colonisation par des BMR a été démontrée dans les suites de traitements par les FQ [4, 16]. Ainsi, l'utilisation de ces molécules constitue un facteur de risque d'infection par des souches communautaires de *E. coli* productrices de BLSE et ce du fait que les gènes de résistance à ces antibiotiques sont souvent portés par un même plasmide (dommages collatéraux) [16-18].

Les facteurs de risque d'acquisition de souches résistantes aux FQ rapportés dans la littérature sont les suivants: âge > 50 ans, sexe masculin, infection urinaire compliquée, antibiothérapie dans les 3 à 6 mois précédents, exposition antérieure aux FQ (< 6 mois), antécédents d'hospitalisation récente, antécédents d'infection urinaire < 1 an, rechute en moins de 30 jours, infections urinaires récidivantes, échec thérapeutique, gestes uro-invasifs, cathétérisme urinaire, prescription communautaire de lévofloxacine, institutionnalisation [8, 21-24]. Il n'existe pas d'études tunisiennes déterminant les facteurs de risque d'acquisition de souches résistantes aux FQ.

En France, il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de FQ suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire [4].

4-8- Nitrofurantoïne :

La nitrofurantoïne à un effet bactéricide à large spectre, par l'inhibition d'enzymes bactériennes impliquées dans la synthèse d'ADN et d'ARN [8]. Les taux de résistance de *E. coli* varient de 0,3% à 10,8%. L'usage de cet ancien antibiotique en première intention dans le traitement des IUC simples se justifie devant les faibles taux de résistance à son encontre.

4-9- Fosfomycine

Cet antibiotique, est bactéricide par l'inhibition de la synthèse d'un précurseur de la paroi cellulaire. Après administration d'une dose unique de 3 g de la forme orale (fosfomycine-trométamol), l'excrétion rénale va conduire à des taux thérapeutiques urinaires durant près de 48 heures [8]. Selon les données Tunisiennes disponibles, la fosfomycine est très active sur les souches de *E. coli* isolées d'infections urinaires, ce qui autorise son usage dans le traitement probabiliste des IUC de l'adulte. La stabilité des résistances à son égard devra être vérifiée prospectivement en cas d'utilisation plus large.

Tableau V : Pourcentage de résistance de *E. coli* dans les études tunisiennes récentes

% de résistance	M1 Souches CTX S(n=307)	M2 n=172	M2 Souches CTX S(n=141)	Sousse (n=801)	Sfax 1 (n=129)	Sfax 2 (n=460)	HAO (n=678)
Ampicilline	68,6%	66.6%	59.4%	55,41%	66%		63,8%
Amox -clav	40,9%	46.2%	41.9%	10,7%	-		39,9%
Céfotaxime	-	17.5%	-	0,62%	8,5%	10,2%	4,8%
Ertapénème	0%	0.5%	0	0	0	0	0
Imipénème	0%	0%	0	0	0	0	0
Méicillinam	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicine	5%	17.2%	7.9%	3,86%	-	-	-
Amikacine	1,1%	4.6%	2.9%	-	-	-	-
Fosfomycine	0%	2.2%	0%	-	-	-	-
Ofloxacine	16.6%	40.6%	29.5%	6,97%	-	-	-
Ciprofloxacine	14.6%	40.5%	28.6%	-	-	27,8%	-
Cotrimoxazole	35.3%	42.6%	36.7%	-	-	39%	-
Nitrofurantoïne	10.8%	-	-	0,37%	-	-	-

5- *E. coli* résistant aux C3G par production de BLSE :

5-1- Généralités sur les BLSE

Les BLSE sont des enzymes capables d'hydrolyser l'ensemble des β -lactamines à l'exception des céphamycines (céfoxitine, céfotétan), du moxalactam et des carbapénèmes. Elles sont inhibées partiellement par les inhibiteurs de β -lactamase (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam) et

sont portées par des éléments génétiques mobiles conférant le plus souvent des résistances associées à plusieurs familles d'antibiotiques (aminosides, TMP-SMX, fluoroquinolones) [12]. Les anciennes BLSE sont le résultat de mutations génétiques de β -lactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1 [12]. Elles étaient l'apanage du milieu hospitalier [25]. Depuis les années 2000, de nouvelles BLSE ont été rapportées, les CTX-M [25]. Du fait de leur grand pouvoir de diffusion, ces dernières, en particulier CTX-M-15, sont actuellement rapportées dans le monde entier, avec une diffusion en milieu communautaire [25-26].

Dans plusieurs pays, la résistance de *E. coli* aux C3G par production de BLSE dans les IUC est en progression, avec une grande variabilité selon la présentation clinique, le terrain et d'une région à une autre. En Tunisie, une seule étude tunisienne, réalisée à l'hôpital Charles Nicolle entre 2007 et 2009, a retrouvé 15 cas d'IUC à *E. coli* producteur de BLSE, soit une prévalence de 0,046%. La majorité de ces souches étaient multirésistantes aux antibiotiques. Elles étaient productrices de CTX-M-15 (n=13) et de SHV-12 (n=2). De plus, la majorité d'entre elles appartenaient au clone CTX-M-15-B2-ST131, clone communautaire, multirésistant et virulent décrit depuis 2008 et qui actuellement a diffusé à l'échelle mondiale [7]. Les données tunisiennes les plus récentes, retrouvent des fréquences de 0,6% à 10,2%. De plus, une augmentation du taux de résistance est notée au niveau des souches isolées, de 1,6% en 2004 à 10,2% en 2015 à la polyclinique de la CNSS de Sfax.

5-2- Facteurs de risque de BLSE

Les facteurs de risque d'IU à entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont la prise récente d'antibiotiques, l'hospitalisation dans les 3 mois ou le fait d'être en structure de long séjour, la présence d'une sonde à demeure et le voyage récent en zone d'endémie [26-31]. D'autres facteurs de risque ont été plus rarement identifiés : le sexe masculin, pathologie prostatique, IU récidivantes, co-morbidités, diabète, cancer. Les antécédents de colonisation digestive ou urinaire à EBLSE ont été considérés par certains auteurs comme un facteur de risque [30-32].

Les données tunisiennes concernant les facteurs de risque d'acquisition d'une EBLSE sont peu nombreuses. Selon l'étude multicentrique rétrospective conduite entre 2014 et 2015, **les EBLSE étaient statistiquement associées au sexe masculin, à l'hospitalisation dans les 6 mois, à l'antibiothérapie dans les six mois, aux récidives des IU et aux co-morbidités.** L'étude multicentrique prospective réalisée par le réseau des laboratoires au mois d'octobre 2015 a montré que le sexe masculin était le seul facteur de risque statistiquement significatif (P=0,002). Un acte chirurgical récent sur le tractus urinaire, un déficit immunitaire, des antécédents de soins en ville, un contact avec des animaux domestiques, être un proche d'un personnel de la santé ont

été retrouvés dans respectivement 82,8%, 76,5%, 75%, 70,6% et 83,3% des IUC à *E. coli* résistant au céfotaxime sans différence significative avec les IUC à *E. coli* sensible au céfotaxime.

5-3- Résistance des *E. coli* producteurs de BLSE aux autres antibiotiques

L'augmentation de la prévalence de *E. coli* producteur de BLSE dans les IUC expose au risque d'une augmentation des prescriptions des carbapénèmes.

Aucune résistance à l'imipénème n'a été notée parmi les souches de *E. coli* responsables d'IUC, alors que 0,5% des souches rapportées à l'hôpital Charles Nicolle étaient résistantes à l'ertapénème (une seule souche). La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries peut être liée à deux mécanismes principaux : la production à haut niveau d'une céphalosporinase ou d'une BLSE associée à une modification de la perméabilité membranaire de la souche bactérienne, ou plus fréquemment à la production d'une carbapénémase plasmidique [32, 33]. La plupart de ces enzymes [KPC ou métallo- β -lactamases (NDM, VIM, IMP)] hydrolysent les céphalosporines et les carbapénèmes. Les carbapénémases de type OXA-48, type le plus fréquent en Tunisie n'hydrolysent pas ou très peu les céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} générations [33]. Cependant, plus de 80% des souches hébergeant *bla*_{OXA-48} co-expriment une BLSE (notamment CTX-M-15) leur conférant une résistance associée aux céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération [32,33].

Les carbapénèmes doivent être épargnées au maximum. Elles doivent être réservées aux situations où il n'existe aucune alternative. Dans ce cas, il faut privilégier l'ertapénème et ce pour épargner l'imipénème et le méropénème pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* ou *A.baumannii* multirésistantes.

Il est donc important de connaître les alternatives thérapeutiques.

- β -lactamines

○ **C3G** : Jusqu'en 2010, la lecture interprétative de l'antibiogramme conduisait lors de la détection d'une BLSE à rendre l'ensemble des céphalosporines (exceptées les céphamycines), ainsi que l'aztréonam "intermédiaire ou résistant" quelque soit le profil d'hydrolyse observé. Depuis 2011, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [34], dont tous les laboratoires tunisiens suivent les recommandations, préconise de ne plus faire de lecture interprétative globale pour la catégorisation des souches d'entérobactéries productrices de BLSE vis-à-vis des C3G et de l'aztréonam. Ainsi, une souche productrice de BLSE est catégorisée sensible à une des C3G parentérales en fonction de la lecture directe de la CMI : sensible quand la CMI des C3G est ≤ 1 mg/L [35-36]. En pratique, pour les souches d'entérobactéries productrices de BLSE apparaissant "sensible" à l'une des C3G sur l'antibiogramme, il a été recommandé de l'utiliser pour le traitement à condition de confirmer cette sensibilité par l'étude de la CMI. Cependant, ces recommandations n'ont pas été suivies par l'ensemble des laboratoires tunisiens.

○ **β-lactamines associées à un inhibiteur de β-lactamase** : L'acide clavulanique et le tazobactam ont un rôle d'inhibiteur vis-à-vis des BLSE. L'amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam ont montré leurs preuves dans le traitement des IU à *E. coli* producteurs de BLSE sensibles à ces antibiotiques [37]. Cependant, selon les données tunisiennes l'association amoxicilline-acide clavulanique est inactive sur 70% à 90% des EBLSE (Tableau VIII). Par ailleurs, l'adoption des nouvelles concentrations critiques et des nouvelles recommandations du CA-SFM/EUCAST pourrait augmenter le nombre d'EBLSE sensibles aux associations amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam. En effet, depuis 2015, le CA-SFM/EUCAST recommande d'interpréter les associations pénicillines-inhibiteurs en cas d'isolement d'une EBLSE sur la base des résultats de l'antibiogramme [35, 36]. L'adoption de ces nouvelles recommandations permettra d'utiliser ces associations pour les souches sensibles. La confirmation de la sensibilité par la détermination des CMI reste obligatoire uniquement en cas d'infection systémique.

○ **Pivmécillinam** : est connu pour être moins touché par l'hydrolyse provoquée par les BLSE. Cependant, il n'y a pas de données tunisiennes concernant l'activité de cet antibiotique.

- **Autres familles d'antibiotiques (Tableau VI) :**

Selon les données des études tunisiennes, les souches de *E. coli* productrices de BLSE sont résistantes aux fluoroquinolones dans plus de 85% des cas et au TMP-SMX dans 72,7% à 78,9% des cas. Pour les aminosides, l'amikacine est l'antibiotique le moins affecté (13,4% à 25% de résistance), alors que les taux de résistance à la gentamicine varient de 52,2% à 77,7%. Pour la fosfomycine et la nitrofurantoïne, les taux de résistance varient respectivement de 8,7% à 13,7% et de 0% à 17,4%.

Tableau VI : Fréquences de résistance aux antibiotiques des souches de *E.coli* résistantes au céfotaxime dans les deux études multicentriques

Molécule	% de Résistance		Molécule	% de Résistance	
	M1(n=91)	M2 (n=30)		M1 (n=91)	M2 (n=30)
Amoxicilline –acide clavulanique	90%	70%	Gentamicine	77,7%	52,2%
Ertapénème	2,4%	3,5%	Amikacine	25%	13,4%
Imipénème	1,2%	0%	Fosfomycine	8,7%	13,7%
Ofloxacine	87%	86,5%	Cotrimoxazole	78,9%	72,7%
Ciprofloxacine	88,5%	86,5%	Nitrofurantoïne	17,4%	0%

POUR CONCLURE :

- **Molécules à éviter en première intention dans le traitement des IUC de l'adulte :** Amino-pénicillines, association amoxicilline-acide clavulanique, TMP-SMX et FQ.
- **Molécules pouvant être utilisées en première intention dans le traitement des IUC de l'adulte :** fosfomycine, nitrofurantoïne, gentamicine, amikacine et C3G si pas de facteurs de risque d'acquisition de BLSE.
- **La prévalence de *E. coli* producteur de BLSE dans les IUC est en augmentation.** Un suivi régulier de ces souches est impératif pour limiter au maximum leur diffusion.
- **Pour les patients ayant un facteur de risque d'acquisition d'une BLSE,** les molécules les plus actives sont, en plus des carbapénèmes, la fosfomycine, la nitrofurantoïne et l'amikacine.
- Généraliser l'étude de la sensibilité du pivmécillinam, de la fosfomycine et de la nitrofurantoïne par les différents laboratoires de bactériologie afin de mieux évaluer leur activité sur l'ensemble des souches tunisiennes responsables de IUC chez l'adulte.
- Nécessité de déterminer la CMI des C3G paraissant sensibles sur l'antibiogramme en cas de production de BLSE.
- **Réaliser des études clinico-bactériologiques avec un niveau de preuve scientifique élevé** pour augmenter la force des recommandations.

Références

1. Tansarli GS, Athanasiou S, Falagas ME. Evaluation of antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae* causing urinary tract infections in Africa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):3628-39.
2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:269–284.
3. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M et al. The initial state of the human gut microbiote determines its reshaping by antibiotics. *ISME J.* 2016;10(3):707-20.
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations de bonne pratique : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Med Mal Infect* 2008;38:203-252.
5. Ben Sallem R, Ben Slama K, Estepa V et al. Prevalence and characterisation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates in healthy volunteers in Tunisia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1511-6.
6. Ferjani S, Saidani M, Hamzaoui Z et al. Community fecal carriage of broad-spectrum cephalosporin resistant *Escherichia coli* in Tunisian children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.008.
7. Hammami S, Saidani M, Ferjeni S, Aissa I, Slim A, Boutiba-Ben Boubaker I. Characterization of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections in Tunisia. *Microb Drug Resist.* 2013;19(3):231-6.
8. Clerc O, Prod'hom G, Petignat C. Traitement des infections urinaires simples: impact des résistances antibiotiques croissantes dans la communauté. *Rev Med Suisse* 2012;878-81.
9. Tang HJ, Hsieh CF, Chang PC, Chen JJ, Lin YH, Lai CC, Chao CM, Chuang YC. Clinical Significance of Community and Healthcare-Acquired Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolates. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151897.
10. Schembri MA, Zakour NL, Phan MD, Forde BM, Stanton-Cook M, Beatson SA. Molecular Characterization of the Multidrug Resistant *Escherichia coli* ST131 Clone. *Pathogens.* 2015;4(3):422-30.
11. Hadifar S, Moghoofei M, Nematollahi S, Ramazanzadeh R, Sedighi M, Salehi-Abargouei A, Miri A. Epidemiology of Multi Drug Resistant Uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: a Systematic Review and Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2017 Jan 24;70(1):19-25.

12. Nordmann P, Laurent P. Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif : épidémiologie, aspects théoriques et détection. *Rev Med Suisse* 2014; 902-7.
13. Chaussade H, Sunder S, Bernard L. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Prog Urol* 2013;23(15):1327-41.
14. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control* 2006;34 (5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
15. Bruyères F, Vidonic M, Péand Y, Ruimyc JA, Elfassic R. Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soins. *Prog Urol* 2013;10:890-8.
16. Merens A, Servonnet A. Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. *Rev Fr Lab* 2010;422:33-41.
17. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.
18. Nordmann P, and Laurent P. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:463-69.
19. Dahmen S, Poirel L, Mansour W, Bouallègue O, Nordmann P. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Enterobacteriaceae* from Tunisia. *Clin Microbiol Infect* 2009;16:1005-30.
20. Ferjani S, Saidani M, Quentin C, Slim AF, Boutiba Ben Boubaker I, Dubois V. Prevalence and characterization of uropathogenic *Escherichia coli* harboring plasmid-mediated quinolone resistance in a Tunisian university hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:247-51.
21. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914-8.
22. Gallini A, Degris E, Desplas M et al. Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2650-7.
23. Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, et al. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:423-30.
24. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular Trend and Risk Factors for Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates in Switzerland 1997-2007. *Infection*. 2009;24:534-9.

25. Pitout JD and Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:159-66.
26. Vodovar D, Marcadé G, raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Rev Med Int*. 2013;34(11):687-93.
27. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in Australian tertiary referral hospital. *Intern J Infect Dis*. 2015;(34):79-83.
28. Garcia Tello, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC. Extended-spectrum beta-lactamases in urinary tract infections caused by Enterobacteria: understanding and guidelines for actions. *Acta Urol Esp* 2014;38(10):678-84.
29. Blanchardière A, Dargère S, Guèrin F, Daurel C, Saint-Lorant G, Verdon R, Cattoir V. Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Med Mal Infect*. 2015;45(5):169-72.
30. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):562-8.
31. Briongos-Figuero LS, Gomez-Traveso T, Bachiller-Luque P et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*. 2012;66(9):891-6.
32. Nordmann P, Carrer A. Carbapenemases in enterobacteriaceae. *Arch Ped* 2010;17:154-62.
33. Saïdani M, Hammami S, Kammoun A, Slim A, Boutiba-Ben Boubaker. Emergence of carbapenem-resistant OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Tunisia. *J Med Microbiol*. 2012; 61(12):1746-9.
34. Recommandations 2012 du comité de l'antibiogramme de la SFM (CA-SFM). http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_2012.pdf
35. European Committe on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). <http://www.eucast.org/>
36. Rodríguez-Baño JI, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-902.

IV. LES CYSTITES

1. Cystite aiguë simple

La cystite simple est une infection bénigne ayant une évolution spontanée favorable qui atteint 25-40%, selon des études comparant le traitement antibiotique à un placebo [1, 2]. D'autres essais cliniques récents comparant le traitement antibiotique avec les AINS dans les cystites simples avaient confirmé l'évolution favorable sans traitement antibiotique chez 70% des patientes [3, 4].

Une étude récente randomisée avait même démontré que 6 mois après l'étude, le traitement par Ibuprofen* n'était pas un facteur de risque de récurrence [5]. Cependant, le traitement antibiotique est indiqué en première intention. Il permet une amélioration clinique rapide et il diminue le taux de rechutes [6, 7]. D'autre part la résistance aux antibiotiques est associée à une plus grande probabilité d'échec thérapeutique [8-10]. Des épisodes de PNA après une cystite aiguë non traitée ont été décrites, mais il s'agit d'un évènement très rare [6, 8].

Le traitement antibiotique de la cystite aiguë est indiqué d'emblée [A-1]
--

Les principes fondamentaux des recommandations de l'antibiothérapie pour le traitement de la cystite sont :

- 1/ L'antibiotique doit être actif contre les agents pathogènes présumés. Il doit atteindre des concentrations adéquates dans l'urine et devrait avoir un effet minime sur la flore normale.
- 2/ Les traitements courts sont favorisés, généralement associés à moins d'événements indésirables et à un moindre coût.
- 3/ Le traitement antibiotique est prescrit en probabiliste sans indication d'ECBU au préalable et donc sans attendre les résultats de la sensibilité du germe en cause. L'absence de gravité des cystites permet de proposer en probabiliste des antibiotiques dont la prévalence de résistance est inférieure à 20%. Le seuil de 20% est arbitraire mais consensuel, il repose sur l'expérience clinique [10, 11]. Ceci nécessite un système de surveillance, continu et fiable, des résistances à l'échelle régionale et nationale.

Dans des situations particulières de cystites simples, un ECBU pourrait être demandé avant de commencer un traitement antibiotique. Il s'agit de i/: doute diagnostique avec une IST telles que une vaginite ou cervicite ; ii/: prévalence élevée de résistance à l'antibiotique pouvant être prescrit ; ou iii/ : une prise antérieure d'antibiotique, quelque soit son indication [12].

Cette dernière situation correspond plus souvent à une cystite à risque de complication, nécessitant d'emblée un ECBU.

1.1. Antibiotiques proposés dans le traitement de la cystite aiguë simple

• Les bétalactamines

L'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique :

Ces 2 antibiotiques ne sont pas indiqués dans le traitement de la cystite aiguë simple, en raison d'un taux élevé de souches résistantes (voir chapitre III). Les **céphalosporines** par voie orale ou injectable (de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} génération) n'ont pas d'indication dans le traitement de la cystite, en raison de leur impact sur le microbiote. [11, 13, 14].

Des études comparant amoxicilline-acide clavulanique ou cefpodoxime à une fluoroquinolone dans le traitement des cystites, ont noté une efficacité moindre des bétalactamines [14,15]. Cependant, ils gardent leur efficacité dans le traitement des cystites documentées. A cause de son impact sur le microbiote vaginal et digestif, l'association amoxicilline + acide clavulanique est à éviter [15].

L'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique et les céphalosporines ne sont pas indiqués pour le traitement des cystites aiguës simples [A-1]

Pivmécillinam

Cet antibiotique est largement prescrit dans la cystite aiguë simple dans beaucoup de pays européens [16-18]. En Tunisie, la résistance des entérobactéries à cet antibiotique n'est pas connue, sa sensibilité n'étant pas testée dans les laboratoires jusqu'à 2015 et il reste rarement prescrit (17 000 prescriptions en 2015). Plusieurs essais cliniques ont montré une efficacité clinique et bactériologique satisfaisante du pivmécillinam :

- Nicolle LE et al [17] : étude randomisée, en double aveugle, effectuée chez 955 patientes présentant une cystite aiguë, comparant l'efficacité clinique et microbiologique du pivmécillinam, en traitement de 3 jours et à la dose de 400 mg x 2/j à celle de la norfloxacine 400 mg x 2 /j. Aucune différence significative d'efficacité clinique entre les 2 traitements à la fin du traitement jusqu'à 11j. L'éradication bactérienne après arrêt du traitement était obtenue chez 75 % des patientes sous pivmécillinam contre 91 % des patientes sous norfloxacine.

- Ferry SA et al [7] : Une étude suédoise, randomisée en double-aveugle, a comparé sur 1143 femmes deux schémas d'administration du pivmécillinam (400 mg x2/jour, pendant 3 jours, et 200 mg 2 ou 3 fois par jour pendant 7 jours) au placebo. Le traitement de 7 jours était supérieur à celui de 3 jours, tant sur l'efficacité clinique que sur l'éradication microbiologique.

- Plus récemment, en 2009 Bjerrum et al [18] ont étudié 167 patientes, âgées de 18 à 65 ans ayant une cystite aigue simple qui ont été randomisées dans une étude comparant le pivmecillinam 400 mg x3/j pendant 3 jours chez 86 patientes au sulfaméthizole (Rufol* :1g x2/j, pendant 3 jours (l'AMM

de ce médicament a été supprimée depuis 2002 en Tunisie), chez 81 patientes. Les patientes ont été évaluées pour la guérison clinique et 123 d'entre elles pour l'éradication microbiologique. La disparition des symptômes entre J7 et J10 était obtenue pour 95,2% des patients traitées par pivmecillinam et 92,6% de celles traitées par sulfaméthizole. L'éradication bactériologique était obtenue dans 68,8% des cas dans le groupe pivmecillinam, versus 77,9% dans le groupe sulfaméthizole.

Durée de traitement : L'IDSA et la SPILF recommandent une durée de traitement de 5 jours sans que cela ne soit démontré par un essai clinique [11, 13].

Le pivmecillinam connaît un regain d'intérêt dans le contexte actuel d'augmentation des résistances chez *E.coli* [19]. En effet, il constitue l'une des alternatives pour le traitement des cystites à EBLSE [20]. Dans une étude multicentrique rétrospective faite au Norvège en 2010 sur 105 souches d'EBLSE, le taux de résistance était uniquement de 6% [21].

Cependant, une étude récente portant sur 343 patients présentant une IU communautaire traitée par pivmecillinam (comprenant cystites à risque de complication et IU masculines) trouve que l'infection par une EBLSE était associée à un risque d'échec de traitement 3 fois plus élevé qu'en cas d'infection par une entérobactérie non productrice de BLSE [22]. Un effet inoculum pourrait expliquer ces échecs, d'après une étude avec un faible nombre de patients (39 patients) traitées par pivmecillinam pour des cystites simples à EBLSE, en comparant 2 posologies 400mg x 3 ou 200mg x 3/j [23]. L'évolution clinique et bactériologique sous traitement était favorable dans 79-84% des cas sans relation significative avec la dose. La durée du traitement était variable (3- >10j).

Les effets indésirables sont peu fréquents dans les différentes études (<10%). Les principaux sont des troubles digestifs, essentiellement des nausées [24].

Avantages du pivmecillinam dans le traitement des cystites aiguës simples

- peu d'effets indésirables ; - impact écologique faible ; - l'alternative pour le traitement des EBLSE, qui reste à confirmer

Le pivmecillinam est indiqué dans le traitement de la cystite aiguë simple (A-1) à la posologie de 400 mg x 2 / jour pendant 6 jours (pour des commodités de traitement) [Accord professionnel].

- **Fosfomycine-trométamol**

Il s'agit d'un traitement monodose permettant une meilleure observance avec peu d'effets secondaires ; après une dose de 3gr, le pic de concentration dans les urines est obtenu en 4 heures et persiste pendant 48 heures [25, 26]. Sa seule indication est la cystite et il n'est pas efficace sur *S. saprophyticus*.

Cette molécule est réputée avoir un impact écologique mineur, expliquant la stabilité des résistances alors qu'elle est largement utilisée dans beaucoup de pays dans le traitement de la cystite simple depuis des années. Cependant, l'expérience de l'Espagne, où les résistances ont notablement augmenté parallèlement à un usage large, incite à surveiller notre épidémiologie [27]. Plus récemment, une étude au Portugal avait démontré l'acquisition d'un gène plasmidique de résistance *fosA3* dans une souche d'isolement clinique [28].

Dans les essais thérapeutiques, l'efficacité clinique est d'environ 85 %, avec une éradication bactérienne de 75 %-80 % [29].

- Une méta-analyse récente a été effectuée sur 27 études randomisées. Dans 6 études, l'âge des patientes incluses était > 65 ans. L'efficacité de la fosfomycine était équivalente à celle des comparateurs pour les critères cliniques et microbiologiques. Le traitement monodose par fosfomycine n'était pas inférieur aux traitements comparateurs de plus de 5 jours [30].

- Une étude randomisée comparant une dose unique de fosfomycine-trométamol à 5 jours de ciprofloxacine montrait une efficacité équivalente. Cependant dans cette étude, le pourcentage de souches résistantes aux fluoroquinolones était élevé [31].

Cystite à EBLSE et fosfomycine-trométamol

Les données des différentes études cliniques et microbiologiques montrent une bonne efficacité sur les EBLSE [32, 33]. Ces études ne sont pas randomisées et le traitement a été donné en multidoses. Une étude espagnole sur les cystites communautaires, prospective non randomisée, comparant la fosfomycine-trométamol en dose unique à l'amoxicilline-acide clavulanique confirme l'efficacité de la fosfomycine avec 93% de guérison clinique [34]. L'efficacité sur les souches d'*E. coli* est meilleure que sur les souches de *K. pneumoniae* [35]

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

En résumé, il y a plusieurs avantages pour cette molécule : son efficacité prouvée, sa prise unique et son impact écologique faible. Cependant, elle est inefficace sur *S. saprophyticus* et l'épidémiologie de la résistance au niveau local est à surveiller en cas d'utilisation massive.

La fosfomycine-trométamol en dose unique de 3 grammes, loin des repas, est indiquée dans le traitement de la cystite aiguë simple [A-1]. Elle présente un intérêt dans le traitement des cystites aiguës simples à EBLSE [C-4]

- **Nitrofurantoïne**

La nitrofurantoïne, appartenant à un groupe de nitrofurane synthétique, a été initialement introduite sous forme microcristalline. En 1967, une forme macrocristalline avec une tolérance gastro-intestinale améliorée est devenue disponible. De nos jours, il y a deux présentations de la nitrofurantoïne: la forme macrocristalline et un mélange des formes microcristalline et macrocristalline (25 mg de macrocristaux plus 75 mg de forme monohydratée), mélangés dans un système de distribution double breveté, connu aux Etats-Unis sous la forme de monohydrate de nitrofurantoïne / macrocristaux. Pour le traitement des infections urinaires nitrofurantoïne dans la formulation macrocristalline est administré par voie orale de 50 à 100 mg trois fois par jour. La dose du mélange de formulation microcristalline et macrocristalline est de 100 mg deux fois par jour. Il n'y a aucune mention sur la présence de la forme monohydratée en Tunisie. La nitrofurantoïne est alors recommandée en trois prises par jour.

Par ailleurs, concernant les études d'efficacité dans les cystites, il est établi par des études anciennes que la nitrofurantoïne présente une efficacité équivalente aux autres antibiotiques dans les cystites en traitement de 7 jours [29, 36]. L'étude plus récente de Gupta, avait confirmé son efficacité en traitement de 5 jours. En comparant un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg x 2/j x 3j) et nitrofurantoïne (100 mg x 2/j x 5 jours) pour le traitement de cystite simple chez 338 patients, l'efficacité clinique été de 79% dans le groupe triméthoprime-sulfaméthoxazole et de 84% dans le groupe nitrofurantoïne avec une différence non significative [37]. Par ailleurs, la nitrofurantoïne reste le plus souvent efficace pour traiter les infections urinaires à EBLSE, avec une sensibilité au-delà de 90% [21].

La posologie recommandée est de 50 mg à 100 mg x 3/ jour. Le groupe de travail préconise la posologie de 100 mg x 3/j pendant 5 jours, dont l'efficacité et la tolérance sont confirmées par les données de la littérature.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements dans 7% à 12% [38]. La nitrofurantoïne est à éviter en cas de déficit en G6PD. Des effets indésirables graves à type d'atteinte hépatique ou de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés dans la littérature. Ces effets étaient essentiellement observés chez le sujet âgé et lors de la prise prolongée (> 10 jours) de la nitrofurantoïne [26, 27]. Le facteur âge serait en lien avec l'insuffisance rénale plus fréquente chez cette population. Récemment un cas d'effets secondaires pulmonaires graves a été rapporté chez une femme âgée de 89 ans à J6 de traitement par la nitrofurantoïne [39]. Un autre cas clinique avec toxicité hépatique et pulmonaire a été publié après une prise unique [40]. Selon une publication récente, une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine < 40 ml/min est le seuil à utiliser pour contre-indiquer la molécule [41]. La nitrofurantoïne a fait l'objet

d'une enquête de pharmaco-vigilance en France dont les résultats ont conduit à modifier le RCP pour mentionner les atteintes hépatiques et pulmonaires potentielles et limiter les durées de traitement et plus récemment à une restriction d'indication, avec une contre-indication : traitement > 10 jours, insuffisance rénale (clearance de la créatinine < 40 ml/min) et antibio-prophylaxie [13]. Les recommandations internationales et publications récentes sur la prise en charge des IU recommandent la nitrofurantoïne en première intention sans message d'alerte de toxicité pour les traitements brefs à part proscrire le traitement prolongé [6,11, 42, 43].

Les avantages de la nitrofurantoïne dans le traitement des cystites aiguës simples sont : la très faible prévalence des résistances acquises, l'absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques, alternative pour le traitement des EBLSE et l'efficacité sur *S. saprophyticus*.

Les inconvénients sont essentiellement : L'absence d'efficacité sur certaines entérobactéries (*Proteus, Morganella et Providencia*) et les effets indésirables graves décrits ; mais le traitement court des cystites simples n'est pas concerné par les précautions décrites ci-dessus.

La nitrofurantoïne est indiquée dans le traitement de la cystite aiguë simple, avec une posologie de 100 mg x 3 / jour pendant 5 jours [A-1].

- **Fluoroquinolones**

Une méta-analyse publiée en 2010 indique une efficacité équivalente des différentes fluoroquinolones testées dans le traitement des cystites de la femme [44]. Différents schémas thérapeutiques utilisant les fluoroquinolones sont connus pour le traitement des cystites : la monodose, le traitement court de 3 jours et le traitement plus long de 5 à 7 jours [44]. Le traitement en monodose donne plus de taux d'échec thérapeutique et de rechutes [45]. La monodose et le traitement de 3 jours de péfloxacin sont similaires dans le traitement des cystites à *E. coli* mais la monodose est moins efficace avec les autres espèces bactériennes et particulièrement avec les *Staphylococcus saprophyticus* [46]. Par rapport au traitement de 3 jours, le traitement de 7 jours donne plus d'effets secondaires, est plus coûteux et n'a pas montré un effet thérapeutique supplémentaire en terme d'efficacité clinique, mais a été démontré plus efficace dans l'éradication de la bactériurie. Alors le traitement court de 3 jours paraît donner la meilleure combinaison : efficacité, tolérance et coût dans la gestion des cystites par les fluoroquinolones [45].

D'autre part, trois essais cliniques ont été publiés ces 10 dernières années, comparant la ciprofloxacine aux bêta-lactamines et à la fosfomycine [14, 15, 31]. Ces études confirment l'équivalence d'efficacité des fluoroquinolones comparées à la fosfomycine et la supériorité des fluoroquinolones aux bêta-lactamines. Cependant, même si les fluoroquinolones ont une bonne activité sur les souches sensibles, leur utilisation est responsable d'une augmentation des taux de

résistance acquise et du risque de sélection de souches EBLSE [13]. Il est donc important d'épargner les fluoroquinolones dans cette indication fréquente de prescription d'antibiotiques. Leur large prescription dans notre pays contribuera inéluctablement à l'augmentation des taux de résistance, déjà alarmants en milieu communautaire, surtout que ces molécules sont nécessaires pour le traitement d'autres infections plus invasives.

Les principaux **effets indésirables** des fluoroquinolones sont des troubles gastro-intestinaux, une photosensibilisation, des tendinites ; ces effets sont observés même avec des traitements courts [44]. Ainsi, pour le traitement des cystites simples, le groupe de travail ne préconise d'utiliser le traitement par fluoroquinolones que comme 3^{ème} alternative. Les molécules à utiliser sont la ciprofloxacine et l'ofloxacine, présentant des CMI basses. La durée préconisée est de 3 jours, les formes monodoses n'étant plus commercialisées en Tunisie.

Pour conclure, malgré le fort niveau de preuve de leur efficacité pour traiter la cystite simple et bien que le seuil de résistance de 20% ne soit pas atteint en milieu communautaire, les fluoroquinolones ne sont pas considérés, ou exceptionnellement comme des antibiotiques d'alternative, dans cette indication [accord professionnel].

- **Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Pendant de nombreuses années, le TMP-SMX a été l'une des molécules de première intention dans le traitement probabiliste des IU. Son efficacité en traitement de 3 jours est excellente sur les souches sensibles avec des taux d'éradication compris entre 90 et 95 %) [37, 47, 48].

Malgré les avantages de l'efficacité clinique et bactériologique sur les souches sensibles, le traitement par TMP-SMX présente des effets indésirables parfois sévères, un spectre large avec une pression de sélection importante et surtout une fréquence élevée des résistances en Tunisie ne permettant plus de l'utiliser en traitement probabiliste.

Le TMP-SMX n'est pas indiqué dans le traitement probabiliste de la cystite aiguë simple, en raison d'un taux de résistance trop élevé

1.2. Choix pour le traitement antibiotique probabiliste des cystites aiguës simples

Pour le positionnement des différents antibiotiques, outre l'efficacité clinique et le profil de tolérance, le groupe de travail a tenu compte de l'évolution des résistances dans notre pays, et du degré de la pression de sélection des molécules à recommander.

- **1^{er} choix Nitrofurantoïne 100 mg x 3/j pendant 5 jours**

• peu de résistance ; • risque très faible de toxicité ; • effet négligeable sur le microbiote

Ou Fosfomycine-trométamol 3g en dose unique

- très peu de résistance acquise ; • bonne tolérance • monoprise favorisant l'observance et effet négligeable sur le microbiote

- nécessite une surveillance pour l'acquisition de résistance ;

- **2^{ème} choix : Pivmecillinam 400 mg x 2/ pendant 6 jours**

- Taux de résistance faible dans la littérature ; • très bonne tolérance ; • effet négligeable sur le microbiote

- **3^{ème} choix exceptionnellement : Fluoroquinolone: ciprofloxacin (500 mg) ou ofloxacin (200 mg) x 2/j pendant 3j.** en cas d'impossibilité d'utiliser les molécules sus citées

- Résistance < 20% (mais avec taux de résistance en augmentation importante).

Il n'est pas recommandé de prévoir systématiquement une consultation ou un ECBU de contrôle. Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines. En cas d'échec et de retraitement, ou en cas de cystite à EBLSE, la durée de traitement n'est pas modifiée.

2. CYSTITES AIGUES A RISQUE DE COMPLICATION

Sont exclues de ce chapitre, les cystites de la femme enceinte et les signes d'irritation du bas appareil urinaire qui accompagnent les infections urinaires masculines. Ces dernières et les infections urinaires de la femme enceinte sont traitées dans des chapitres spécifiques de ce document.

2.1. Traitement antibiotique

Les études dans la cystite à risque de complication sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve. Les populations étudiées sont très hétérogènes. Les propositions thérapeutiques tiennent compte des données, détaillées dans le chapitre cystite simple, sur les essais cliniques et sur les propriétés des différentes molécules. Ces propositions sont le résultat d'accord professionnel.

Par ailleurs, et concernant l'utilisation de la fosfomycine orale dans les cystites à risque de complications, des schémas thérapeutiques différents de la prescription standard de ce produit (à savoir : une dose unique de 3g/j à prescrire tout les 2 à 3 jours, avec un total de 3 doses) ont été recommandées par certains auteurs [49, 50-52]. Toutefois, la fosfomycine orale n'est qu'une option thérapeutique alternative dans ces cystites et ceci après identification microbiologique [53].

Principes du traitement

Le principe fondamental est de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme. Ce principe se base sur deux éléments importants : 1/ Le risque d'antibio-résistance sur ce terrain est beaucoup plus élevé que dans la cystite simple, du fait de la pathologie urinaire sous-jacente et/ou de l'antibiothérapie préalable. 2/

L'absence de preuve quant au risque d'évolution défavorable en cas de traitement différé [5-8].

Le traitement de la cystite à risque de complication doit prendre en compte les résultats de l'ECBU et des facteurs de complication en évitant la prescription d'un antibiotique à large spectre, pour préserver l'écologie bactérienne de ces patientes et ainsi minimiser la sélection de bactéries multirésistantes, lors d'éventuelles récurrences ultérieures.

- **Traitement de la cystite à risque de complication [C-4]**

En cas de traitement différé ou dit éclairé

1^{er} choix : Amoxicilline 1 g x 3/j pendant 7 jours

- spectre étroit, • bonne tolérance et • faible impact sur le microbiote

2^{ème} choix : Nitrofurantoïne 100 mg x 3/j pendant 7 jours

- peu de résistances ; • spectre étroit ; • très faible impact sur le microbiote

Ou Pivmécillinam 400 mg x 2/ j x 6 jours

- spectre étroit ; • très bonne tolérance ; • très faible impact sur le microbiote

Ou TMP-SMX (80 mg/400 mg) 2cp x 2/j x 5 jours

3^{ème} choix Fosfomycine trométamol : 3 doses de 3g/j à prescrire 1j/2

Amoxicilline - acide clavulanique 1g x 3/j x 7 jours

Fluoroquinolone (ciprofloxacine 500mg x 2/j, ofloxacine 200 mg x 2/j) x 5 jours

En cas de résistance ou contre-indication à toutes ces molécules, le groupe de travail recommande un avis d'expert.

En cas de Traitement antibiotique probabiliste

Plus rarement, le traitement ne peut pas être différé, notamment en cas d'une complication antérieure par une PNA ou du fait de co-morbidités ou encore pour des raisons de délais importants pour avoir le résultat de l'ECBU.

Les choix thérapeutiques sont :

- Nitrofurantoïne 100 mg x 3/j
- Pivmécillinam, 400 mg x 2/ j
- Fosfomycine trométamol

Ce traitement, alors probabiliste, doit être systématiquement réévalué cliniquement et avec le résultat de l'ECBU initialement demandé.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas de persistance des signes cliniques, après 3 jours de traitement ou en cas de récurrence précoce des symptômes dans les deux semaines qui suivent le traitement.

3. CYSTITES AIGUES RECIDIVANTES

3.1. Traitement antibiotique curatif

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

3.2. Prévention des cystites récidivantes

Les cystites récidivantes de la femme constituent un motif fréquent de consultation. Le risque de survenue d'une récurrence infectieuse urinaire au cours des 6 mois succédant un épisode d'infection urinaire est estimé à 25% [54]. Toutefois, le nombre d'épisodes de cystites qui définit l'entité « cystites récidivantes » est arbitraire. Il émane souvent d'accords professionnels. Il va d'un nombre 3 ou 4/an à 2 ou 3 épisodes en 6 mois [13, 42, 55]. Nous considérons qu'une femme a une cystite récidivante si elle décrit au moins 3 épisodes de cystites dans un intervalle de 6 mois ou au moins 4 épisodes sur une année.

Outre la recherche d'un facteur favorisant génito-urinaire, une stratégie de prophylaxie de ces rechutes s'impose. Son but est la diminution des récurrences infectieuses cliniques et la limitation de l'exposition aux antibiotiques de façon répétée.

Cette stratégie de prévention passe par des mesures hygiéno- diététiques, « non antibiotiques » et par une antibioprofylaxie.

Les mesures hygiéno- diététiques à conseiller pour prévenir les récurrences des cystites :

L'utilité de ces mesures hygiéno-diététiques à conseiller pour prévenir les récurrences des cystites n'a pas été validée par des études scientifiques, toutefois, elles continuent à être rappelées, d'autant plus qu'elles peuvent être efficaces chez certaines patientes [13, 56]. Plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de tester l'efficacité de ces règles d'hygiène avant de prescrire une antibioprofylaxie [13, 48, 57]. Les conseils hygiéno-diététiques classiquement donnés sont:

- Des apports hydriques suffisants.
- Des mictions fréquentes et non retenues.
- Une régularisation du transit intestinal.
- Des mictions post-coïtales lorsque les cystites sont liées aux rapports sexuels.
- Eviter les sous-vêtements en produits synthétiques et/ou trop moulants.
- Eviter l'excès d'hygiène intime
- Eviter l'utilisation des spermicides et des préservatifs féminins imprégnés de spermicides puisqu'ils favorisent la colonisation intra vaginale.

Place des traitements prophylactiques non antibiotiques :

Plusieurs produits non antibiotiques ont été testés pour limiter les récurrences des cystites sur ce terrain. Ainsi, les probiotiques à base de *Lactobacillus* ont été testés par voie orale ou par voie vaginale [58]. Le *Lactobacillus* oral a été inférieur au Triméthoprime-Sulfaméthoxazole dans

une étude randomisée contrôlée et ceci en termes de délai de la récurrence, toutefois, la résistance aux antibiotiques était plus fréquemment constatée dans le groupe antibiotiques [59]. Le *Lactobacillus* prescrit par voie vaginale a été démontré plus efficace que le placebo dans la prévention des récurrences dans une étude randomisée menée en double aveugle. Toutefois cette étude n'a inclus que 100 femmes en pré-ménopause [60]. De même, dans une étude menée en double aveugle sur 252 femmes ménopausées comparant le *Lactobacillus* prescrit per os et l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, le *Lactobacillus* n'a pas atteint les critères de non infériorité en terme de récurrences [59]. Des études à plus large échelle sont nécessaires pour appuyer ces résultats et pour s'assurer de la formulation du produit à utiliser, du protocole thérapeutique et de son innocuité à long terme.

Par ailleurs, si la prescription d'œstrogène par voie orale a des effets indésirables systémiques, elle n'a pas démontré de rôle dans la prévention de ces infections. L'utilisation de l'œstrogène en topique intra vaginal a été testée efficace et prometteuse pour réduire le risque des cystites récidivantes en post ménopause [58, 61, 62]. Son action passe par une normalisation de la flore vaginale, qui est perturbée après la ménopause. Dans un essai réalisé en 1993, randomisé contre placebo et impliquant 93 femmes, l'utilisation de l'œstrogène en intra vaginal pendant 8 mois a été démontrée protectrice des récurrences d'infections urinaires par rapport au placebo [63]. L'usage sous la forme d'un anneau intra vaginal libérant de l'œstrogène testé sur 103 femmes ménopausées sur 36 semaines a démontré un retard dans la survenue du premier épisode de récurrence par rapport au contrôle [64]. En contre partie, dans une étude comparant, chez des femmes ménopausées, l'œstrogène en diaphragme intra vaginal chez 86 patientes à la nitrofurantoïne chez 85 patientes, cette dernière était plus efficace dans la prévention des récurrences et dans le bras œstrogène, il n'a pas été démontré de restauration de la flore lactobacillaire ni de baisse du PH intra vaginal [65].

Le protocole de l'utilisation intra vaginal de l'œstrogène chez les femmes ménopausées reste encore non consensuel. L'application de 0,5 mg de crème d'estriol par voie vaginale chaque nuit pendant deux semaines, puis deux fois par semaine pendant huit mois, a été démontrée efficace [62, 63].

Les oestrogènes en application locale peuvent être proposés en prévention des cystites récidivantes chez les femmes ménopausées [C-4].

La Canneberge :

Le jus de canneberge a été longtemps décrit comme efficace sur 12 mois dans la prévention des infections urinaires récidivantes. S'il est cependant moins efficace que les antibiotiques, il a

l'avantage de ne pas induire de résistance à ces derniers [66, 67]. Son mécanisme d'action passe par une inhibition de l'adhésion des uropathogènes aux cellules épithéliales [61]. La substance active est représentée par les proanthocyanidines (PAC) de canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) exclusivement [68] dont une part importante est de type A. En effet, en se fixant sur les filaments d'adhésines, et plus particulièrement sur ceux de l'*Escherichia coli* (P-fimbriae), les PAC de la canneberge empêchent les bactéries d'adhérer à la muqueuse vésicale. Ainsi, ces bactéries sont naturellement éliminées avec la miction.

En fait, une des caractéristiques des PAC est leur capacité à se lier aux protéines. Cette caractéristique expliquerait que les PAC se fixent sur les adhésines, empêchant les bactéries de se lier aux parois urinaires. Une autre action, plus directe, portant sur l'expression des gènes codant pour les adhésines bactériennes est aussi possible. Les études in-vitro et ex-vivo ont démontré que l'effet d'anti-adhésion de la canneberge est valable sur l'ensemble des souches d'*E. coli* qu'elles soient sensibles ou résistantes aux antibiotiques. Classiquement, l'effet d'anti-adhésion est linéaire, dose-dépendant. Il débute 2 h après l'ingestion de jus de canneberge et persiste plus de 10 h après cette absorption avec un pic d'activité entre 4 et 6 h après l'absorption [69]. Cependant, les études cliniques testant scientifiquement son effet ont des résultats discordants et laissent planer des doutes quant à la certitude de son efficacité. En effet, une revue Cochrane faite en 2012 [70] a montré que si le jus de canneberge a démontré un bénéfice minime dans des petites études, 14 études ultérieures ont suggéré qu'il est moins efficace et qu'aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée quand les résultats de plusieurs études plus larges ont été incluses. Wang et al [71] notent également l'hétérogénéité substantielle entre les essais tout en identifiant les données de 10 études de 1494 patients qui, une fois regroupées, soutiennent une réduction statistiquement significative des infections urinaires par les produits à base de canneberge. Lorsque les sous-populations ont été examinées, Wang et coll. ont découvert une prophylaxie des infections à la canneberge statistiquement significative chez les femmes atteintes d'infections urinaires récurrentes et chez les enfants, mais pas chez les patients atteints de vessie neuropathique, les patients âgés ou les femmes enceintes. Les auteurs concluent que leurs analyses soutiennent la consommation de produits contenant de la canneberge pour la prophylaxie des infections urinaires dans certaines populations. Des résultats similaires sont retrouvés par l'analyse d'autres revues systématiques et d'essais cliniques randomisés puisque la différence significative observée en faveur de l'utilisation des produits à base de canneberge était inconstamment notée d'une étude à une autre [72]. Ces différences sont en partie expliquées par l'hétérogénéité des populations des différentes études. Les résultats les plus encourageants étaient observés chez la population pédiatrique sans anomalies anatomiques sous jacentes [72]. L'utilisation de jus de canneberge ne

peut être recommandée car les quantités de PAC sont classiquement insuffisantes. Les autres préparations (capsules, gélules, sachets) nécessitent d'utiliser une méthode de quantification standardisée permettant d'être certain que la quantité de PAC est bien suffisante [69]. Il existe plusieurs méthodes de dosage qui donnent lieu à des écarts notables quant à la teneur en PAC dans ces produits induisant inévitablement des sous-dosages de principe actif et par conséquent une moindre efficacité [69]. La BL-DMAC est actuellement la technique la plus recommandée pour ce dosage. [69,73]

Concernant la posologie, plusieurs études ont montré l'effet temps et dose dépendant des PAC [74,75]. Ces études montrent un effet anti adhésif à la paroi urothéliale plus important avec les doses les plus élevées utilisées en une prise par jour (72 mg par rapport à 36 et 18 mg) [60]. Ces études montrent aussi que l'effet est maximal 6h après la prise des PAC, que cet effet se prolonge mais baisse considérablement après 24h. La dose de 72 mg montre une efficacité maximale ce qui suggère qu'il pourrait être bénéfique de consommer les produits à base de canneberge en deux doses de 36 mg le matin et le soir [74,75]. Toutefois, ces constatations restent à confirmer en milieu clinique. Sur la base de ces études et devant l'absence de preuves cliniques formelles sur les modalités d'utilisation des produits à base de canneberges, les autorités de santé et certaines sociétés savantes recommandent l'utilisation des produits à base de canneberge à une dose minimale journalière de 36 mg [13, 68]. Le groupe d'étude pense que les 36 mg devront constituer la dose unitaire. La précision du rythme d'administration (une, deux ou trois prises par jour) reste à déterminer par les études cliniques, bien que la méta-analyse de Wang montre plus d'efficacité lorsque les produits à base de canneberge sont utilisés en 2 prises par jours [71].

Aucun protocole concernant la durée de la cure, de ses modalités et concernant l'intervalle entre les cures n'est connu. Les laboratoires commercialisant les produits à bases de canneberge proposent des schémas très différents. Aucune recommandation ne peut à ce jour être formulée par le groupe. Toutefois, il faut signaler que l'effet des produits à base de canneberge est purement suspensif, disparaissant à l'arrêt de sa consommation.

La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes. La dose de 36 mg/jour de proanthocyanidines est la dose minimale. La double prise quotidienne paraît plus efficace [C-4].

Les règles de l'antibioprophylaxie :

L'antibioprophylaxie ne doit être conseillée que lorsque les cystites récidivent malgré une rigueur dans l'application des mesures sus détaillées. Elle doit être démarrée sur des urines stériles. Le but de l'antibioprophylaxie est la réduction de la fréquence des épisodes symptomatiques de

cystites. Ce but peut être atteint avec succès dans 95% [48, 76, 77]. Une méta-analyse de 7 essais cliniques évaluant l'efficacité de la prophylaxie antibiotique a trouvé une réduction de 85% du risque de récurrences par rapport au placebo [78]. D'autre part, l'analyse de plus de 10 essais cliniques randomisés avait montré l'importance de l'antibioprophylaxie dans la réduction de la durée de l'utilisation des antibiotiques par rapport au placebo [78]. Le facteur le plus influençant pour le succès de l'antibioprophylaxie est la bonne observance [79].

Il est important à noter qu'aucun antibiotique n'a l'AMM dans l'antibioprophylaxie des cystites récidivantes. Les molécules recommandées par différents auteurs et sociétés savantes sont la fosfomycine trométamol, le Triméthoprime + Sulfaméthoxazole, le Triméthoprime et la nitrofurantoïne [13, 48, 80]. Elles sont toutes administrées par voie orale. Aucun antibiotique ne s'est avéré supérieur aux autres. Le choix de l'antibiotique devrait être fondé sur les profils de résistance des bactéries en milieu communautaire, sur les événements indésirables possibles et sur les coûts locaux et sur la plus faible action prévue sur la flore intestinale [9,10].

Du fait de son impact écologique, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins 6 épisodes de cystites en une année et après l'échec des autres mesures [C-4, accord professionnel].

Les résultats des études sur les différents antibiotiques utilisés en prophylaxie

- Dans une étude randomisée, 3g de fosfomycine trométamol pris en dose unique 1x/10j a montré une réduction de la fréquence des récurrences, résultant à 0,14 épisodes infectieux par an par rapport à 3 épisodes par an avec le placebo ($p < 0,001$). Par ailleurs, la quantité d'antibiotique utilisée lorsque la fosfomycine trométamol est utilisée en prophylaxie en dose unique 1x/10j durant 6 mois est équivalente au traitement de 18 épisodes aigus de cystite [55].
- D'un autre côté, une étude ayant inclus 188 femmes souffrant de cystites récidivantes en comparant différentes molécules d'antibioprophylaxie a trouvé un taux de succès de 96,8% avec la nitrofurantoïne. Ce taux était de 82,8% pour Triméthoprime+Sulfaméthoxazole et de 72,3% pour la norfloxacine [79]. Cependant, et malgré cette étude et bien que la nitrofurantoïne à 100 mg/j a montré une supériorité par rapport au triméthoprime à 100 mg/j (RR à 3,58 et 1,33 à 9,66), aucun des antibiotiques classiquement utilisés dans cette indication n'a été démontré plus rentable sur la base de comparaisons randomisées ou de méta analyses, ou même pas sur la base de consensus [55, 78, 80]. Les autorités sanitaires anglaises ont recommandé d'ailleurs soit le Triméthoprime à 100 mg/j ou la Nitrofurantoïne à 50-100 mg /j le soir [81].
- Le traitement à base de sulfaméthoxazole (200mg) + Triméthoprime (40mg) en prise quotidienne ou 3 x / semaine est aussi efficace [48]
- Lorsque les cystites paraissent être réveillées par les rapports sexuels, 2 essais randomisés ont

suggéré que l'antibioprophylaxie post coïtale est plus efficace que le placebo et qu'elle est aussi efficace que l'antibioprophylaxie quotidienne [55, 62, 76].

- Dans une étude contre placebo, le taux des récurrences des cystites post coïtales sous prophylaxie par TMP-SMX (40 mg et 200 mg), était de 0,3 épisodes par patient-année et de 3,6 patient-année avec le placebo, avec une réduction du risque de l'ordre de 92% [72]

Des protocoles utilisant l'association TMP-SMX (80 mg et 400 mg), la nitrofurantoïne à 50 – 100 mg aussitôt que possible après le rapport sexuel ont été démontrés aussi efficaces [57].

Ainsi, une prescription discontinue, rythmée par les rapports sexuels peut alors être préconisée pour ce type particulier de circonstances de survenue.

La durée de l'antibioprophylaxie n'est pas consensuelle. Classiquement elle est prescrite pour 6 mois, puis arrêtée et la patiente est alors surveillée cliniquement [48, 58]. Etant donné son effet plutôt suspensif, les épisodes de cystites peuvent récidiver après l'arrêt de la prophylaxie. Dans ce cas la prophylaxie antibiotique peut être redémarrée. Un épisode infectieux est décrit par 50% des patientes dans les 3 mois qui suivent la suspension de la prophylaxie [48, 78]. Pour ces patientes une reprise de l'antibioprophylaxie peut être envisagée.

Sur le plan de l'innocuité en prescription prolongée, l'administration prolongée ou intermittente de la nitrofurantoïne majore la probabilité de ses effets secondaires avec des risques de toxicité hépatique, pulmonaire et de neuropathie périphérique majorée. Sa prescription dans cette indication doit donc être évitée [38, 83].

- L'antibioprophylaxie n'a qu'un effet suspensif [A-I].

- La prise d'une antibioprophylaxie continue ou discontinue permet une diminution de la fréquence des cystites [A-I].

- L'antibioprophylaxie post-coïtale est aussi efficace qu'un traitement quotidien lorsque les rapports sexuels sont en cause [A-I].

Les protocoles possibles :

1- Cystites récidivantes ≥ 1 fois / mois

- SMX + TMP (400/80): 1 cp/j ou 1cp/j x 3 j / semaine à prendre le soir au coucher.

Ou - Fosfomycine trométamol : 3g / 7 – 10j

2- Cystites post-coïtales :

Les mêmes antibiotiques doivent être pris dans les 2h précédant ou suivant le rapport sans dépasser les doses curatives: SMX+TMP (400/80): 1cp

Ou Fosfomycine trométamol : 3g (au maximum 1 x / 7j)

Il est à rappeler, par ailleurs, que l'objectif de l'antibioprophylaxie n'est pas la stérilisation des urines. Le contrôle par ECBU sous antibioprophylaxie n'est alors pas indiqué. Par contre le

diagnostic d'une cystite aiguë symptomatique sous cette prophylaxie impose un ECBU, une interruption de cette dernière. Sa reprise sera rediscutée après obtention de la guérison.

REFERENCES

1. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58(2):91–102.
2. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002 ;52(482):729–34.
3. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *The BMJ*. 2015;351:h6544. doi:10.1136/bmj.h6544.
4. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30
5. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gágyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci* 2016 Feb 10;14
6. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;340:c199
7. 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(1):49–57.
8. Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010;340:b5633.
9. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North America* 2003;17(2):243–59.
10. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34(9):1165–9.

11. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103–20.
12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
13. Recommandations de la SPILF 2015 sur le diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
14. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(6):583–9.
15. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(8):949-55.
16. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Intern J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:73–8.
17. Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002;34(7):487–92.
18. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(1):6–11.
19. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):303–8.
20. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2012 ;18(2):189–92.
21. Zykov IN, Sundsfjord A, Småbrekke L, Samuelsen Ø. The antimicrobial activity of mecillinam, nitrofurantoin, temocillin and fosfomicin and comparative analysis of resistance patterns in a nationwide collection of ESBL-producing *Escherichia coli* in Norway 2010-2011. *Infect Dis* 2016;48(2):99-107.

22. Soraas A, Sundsfjord A, Jorgensen SB, Liestol K, Jenum PA, High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. Plos One. 2014;9(1):e85889.
23. Jansaker F, Frimodt-Moller N, Sjogren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2014;69(3):769-72.
24. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2000;46 Suppl 1:35.
25. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. Drugs. 1997;53(4):637–56.
26. Reeves DS. Fosfomycin trometamol. J Antimicrob Chemother. 1994 Dec;34(6):853–8.
27. Rodriguez-Avial C, Rodriguez-Avial I, Hernandez E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. Rev Esp Quimioter. 2013;26(1):43–6.
28. Mendes AC, Rodrigues C, Pires J, Amorim J, Ramos MH, Novais Â, Peixe L. Importation of Fosfomycin Resistance fosA3 Gene to Europe. Emerg Infect Dis. 2016;22(2):346-8
29. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. Clinical Therapeutics. Elsevier; 1999;21(11): 1864–72.
30. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2010;65(9):1862–77.
31. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. J Infect Chemother. 2010;16(6):424–30.
32. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* related complicated lower urinary tract infection. J Chemother. 2010;22(5):355–7.
33. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. Intern J Antimicrob Agents. 2007;29(1):62–5.

34. Rodriguez Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897–6.
35. Philippa C. Matthews Email author, Lucinda K. Barrett, Stephanie Warren, Nicole Stoesser, Mel Snelling, Matthew Scarborough and Nicola Jones. Oral fosfomicin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:556.
36. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, shortcourse 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.
37. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167(20):2207-12
38. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001;61(3):353–64.
39. Çoban H. Respiratory arrest due to nitrofurantoin treatment in the absence of pulmonary pathology. *J Basic Clin Pharm* 2015;6(4):115-6
40. Sargin G, Elbek O, Balantekin C, Meteoglu I, Culhacı N. Acute respiratory distress syndrome and hepatotoxicity associated with single dose nitrofurantoin use. *Case Rep Pulmonol*. 2012: 1-3.
41. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for evidence. *Ann Pharmacother*. 2013;47:106–11.
42. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA*. 2014;312(16):1677-84
43. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. Arnhem: European Association of Urology european guidelines <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>
44. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD003597.
45. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Reviews of Infectious Diseases* 1990;12(3):458–67.
46. Raphael Saginur, Lindsay E. Nicolle. Single-Dose Compared With 3-Day Norfloxacin Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women *Arch Intern Med*. 1992;152(6):1233-1237

47. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, et al. A randomized trial of shortcourse ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *The American Journal of Medicine* 1999;106(3):292–9.
48. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-37.
49. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321–47
50. A. S. Michalopoulos , I. G. Livaditis, V. Gougoutas. *International Journal of Infectious Diseases* 2011;15:e732–e739
51. Qiao L-D, Zheng B, Chen S, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open* 2013;3:e004157.
52. Jerod L. Nagel, Laraine Washer, Anjly Kunapuli, Jennifer Heidmann, Jennifer Pisani, Tejal Gandhi. Clinical Efficacy of Fosfomycin for the Treatment of Complicated Lower Tract and Uncomplicated Urinary Tract Infections *International Archives Of Medicine* Vol. 8 No. 151
53. M S. Bader, J Hawboldt, A Brooks. Management of Complicated Urinary Tract Infections in the Era of Antimicrobial Resistance. *Postgraduate Medicine* Vol. 122, Iss. 6, 2010
54. Ejrnaes K. Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull* 2011;58(4); B4187
55. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol*. 2013;65(1):9-20.
56. Lilian M. Abbo, Thomas M. Hooton. Antimicrobial Stewardship and Urinary Tract Infections. *Antibiotics* 2014;3:174-92.
57. Recurrent uncomplicated cystitis in women: allowing patients to self-initiate antibiotic therapy. *Prescrire Int*. 2014;23(146):47-9.
58. Kalpana Gupta, Barbara W Trautner. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013;346:3140
59. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, non inferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12
60. StapletonAE., Au-YeungM, Hooton TM al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(10):1212-7.

61. Vikky Morris. Recurrent urinary tract infections. *Women's Health*. 2015;May/June:15-9
62. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005131
63. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
64. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-9.
65. R. Raz, R. Colodner, Y. Rohana, S. Battino, E. Rottensterich et al. Effectiveness of Estriol-Containing Vaginal Pessaries and Nitrofurantoin Macrocrystal Therapy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1362–8
66. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S et al. Cranberries vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections. A Randomized Double-blind Non inferiority Trial in Premenopausal Women. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1270-8
67. Stapleton AE. Systematic review with meta-analysis: Cranberry-containing products are associated with a protective effect against urinary tract infections. *Evid Based Med*. 2013;18(3): 11011.
68. J Pinot. Les cystites récidivantes. Actualisation des recommandations et intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans leur prévention. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Rouan. 2016
69. Les traitements anti-infectieux non médicamenteux en urologie. F. Bruyère, J.-P. Boiteux, A. Sottod, G. Karsentyf, C. Bastidef, L. Guyc, et al. *Progrès en urologie* 2013;23,1357-1364
70. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321
71. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(13):988-96.
72. Durham SH, Stamm PL, Eiland LS. Cranberry products for the prophylaxis of urinary tract infections in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12):1349-56.
73. G. Haesaerts. Le dosage des proanthocyanidines (PAC) de cranberry dans les compléments alimentaires : enjeux et derniers développements. *Phytothérapie* 2010;8:218–22
74. Lavigne JP, Bourg G, Botto H, Sotto A. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires: étude et revue de la littérature. *Pathologie Biologie*, 2007;55(8–9):460-4

75. Howell A B, Botto H, Combescure C et al. Research article Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infectious Diseases 2010;10:94
76. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259-68.
77. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol Clin North Am 2008;35:1-12.
78. Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD001209
79. Alexiou Z, Mouktaroudi M, Koratzanis G, Papadopoulos A, Kavatha D. The significance of compliance for the success of antimicrobial prophylaxis in recurrent lower urinary tract infections: the Greek experience. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(1):40-3.
80. Epp A, Larochelle A. Infection récurrente des voies urinaires. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:1091–101.
81. Health Protection Agency. Management of Infection guidance for primary care for consultation and local adaptation (May 2013).
http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1279888711402
82. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Post coital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1990;264:703-683.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13091_FURADANTINE_PIS_RI_Avis2_CT13091.pdf

V- PYELONEPHRITES AIGUES

1) Pyélonéphrite aiguë simple, sans signes de gravité

1.1. Faut-il hospitaliser et quels sont les critères d'hospitalisation ?

Le traitement d'une PNA simple sans signe de gravité est le plus souvent ambulatoire. L'hospitalisation est nécessaire devant la présence d'un ou plusieurs parmi les critères suivants : conditions socio-économiques défavorables, PNA hyperalgique, vomissements, doute diagnostique, doutes concernant l'observance du traitement et nécessité d'un traitement par voie intraveineuse (IV) (poly allergie aux antibiotiques, patients à risque d'infection par une bactérie multi résistante (BMR) ou qui consultent avec un ECBU positif à BMR,..) [1-4].

1.2. Quand débiter une antibiothérapie en cas de suspicion de pyélonéphrite aiguë ?

Le but de l'antibiothérapie est d'éviter les complications aiguës (suppurations, sepsis grave, choc septique) et chroniques (séquelles parenchymateuses) de la PNA. Les données de la littérature sur le risque de cicatrices rénales en cas de traitement différé de PNA chez l'enfant [5-7] et chez l'adulte [8] sont discordantes. Toutefois, dans les PNA avec bactériémie, une antibiothérapie initiale inappropriée entraîne un retard de réponse clinique initiale [9].

Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée dès l'ECBU réalisé [B-2]. Elle sera adaptée secondairement en fonction de l'antibiogramme [C-4].

1.3. Quelle antibiothérapie probabiliste d'une PNA simple sans signe de gravité ?

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

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

- La bithérapie avec un aminoside n'apporte pas de bénéfice dans les PNA simples sans signe de gravité en terme de guérison clinique ou bactériologique [10,11]. Une revue de littérature faite en 2015 a démontré que cette association augmente le risque de néphrotoxicité [12,13].

L'association d'un aminoside à une C3G ou une fluoroquinolone n'est pas recommandée dans la PNA simple sans signe de gravité [B-2].

❖ **Fluoroquinolones :**

Les fluoroquinolones (FQ) sont efficaces dans la PNA simple à souche sensible grâce à leur spectre antibactérien et leur bonne diffusion parenchymateuse [14-17]. La bonne biodisponibilité des fluoroquinolones permet un traitement par voie orale d'emblée et pendant une durée courte (7 jours) dans les formes non graves [18]. Deux fluoroquinolones peuvent se concevoir dans le traitement de la PNA simple : l'ofloxacin et la ciprofloxacine [18,19]. Toutefois, en Tunisie, les taux de résistance élevés (jusqu'à 29,5%) aux FQ des entérobactéries responsables de pyélonéphrites ne permettent pas de recommander cette classe d'antibiotiques dans le traitement de première intention chez les patientes ayant un risque de résistance aux FQ. Les facteurs de risque de résistance aux FQ sont l'utilisation de FQ dans les 6 mois précédents et l'hospitalisation dans les 6 mois précédents [20].

❖ **Céphalosporines :**

- Les céphalosporines recommandées sont les céphalosporines de troisième génération (C3G) parentérales, dont plusieurs études ont démontré l'efficacité dans le traitement des PNA [2, 21-24].

- Les deux C3G parentérales à utiliser dans le traitement de PNA sont le céfotaxime (IV ou IM) et la ceftriaxone (IV, IM ou SC). La ceftriaxone présente les avantages de disponibilité en ville et d'administration en une fois par jour. Toutefois, son utilisation serait associée à un risque plus important de sélection de bactéries multi résistantes, dont les EBLSE, comparée au céfotaxime [10,11].

- Au vu des données de résistance actuelles en Tunisie (taux de résistance entre 0,6 et 10,2%), les C3G injectables (céfotaxime ou ceftriaxone) sont à prescrire en première intention dans les PNA simples.

- Les CMI vis-à-vis des entérobactéries sont comparables entre C3G orales et parentérales, mais les caractéristiques pharmacocinétiques des C3G orales ne sont pas favorables. En effet, les pics sériques sont de 3 mg/L après 200 mg de céfixime per os versus 150 mg/L après 1 g de ceftriaxone IV.

Le céfixime, ne peut être utilisé qu'en traitement de relais des PNA [B-2].

- Une étude récente, rétrospective, réalisée en Corée du Sud, a montré que les taux de réponses clinique et bactériologique étaient comparables entre le céfuroxime, une C2G, IV et le céfotaxime IV [25].

❖ Aminosides en monothérapie :

- Les aminosides sont souvent actifs sur les bactéries isolées des PNA simples et ont une bonne diffusion parenchymateuse. En Tunisie, les taux de résistance d'*E. coli* isolé dans les IU sont de l'ordre de 3% pour l'amikacine et de 8% pour la gentamicine (voir données microbiologiques). L'efficacité de ces antibiotiques dans le traitement des infections urinaires a été démontrée dans des études anciennes [26-28], mais aussi dans une méta analyse réalisée en 2007 où les aminosides étaient aussi efficaces que les β lactamines et les fluoroquinolones en termes de réponse clinique et bactériologique [29]. Dans cette méta-analyse, les effets indésirables cutanés, digestifs, et hépatiques étaient significativement plus fréquents chez les patients traités par β lactamines, et la néphrotoxicité était significativement plus fréquente chez ceux traités par aminosides. Les facteurs de risque de néphrotoxicité identifiés dans la littérature sont les suivants : âge avancé (>75 ans), utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques (vancomycine, amphotéricine B, cyclosporine) ou de produits de contraste iodés, hypotension, état de choc, déshydratation, insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), néphropathie préexistante ou concomitante, cirrhose sévère de grades B et C selon la classification de Child-Pugh, prise de médicaments favorisant l'hypoperfusion rénale (surtout diurétiques de l'anse tels que furosémide, mais aussi inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens) [30-32].

Une monothérapie par aminoside, par amikacine ou gentamicine, en dose unique peut être proposée en première intention chez les sujets n'ayant aucun facteur de risque de néphrotoxicité à condition d'assurer une bonne hydratation [33].

Antibiothérapie probabiliste d'une PNA simple sans signe de gravité :

- C3G parentérale : céfotaxime ou ceftriaxone [A-1]

ou

- Aminoside, en l'absence de FDR de néphrotoxicité : gentamicine ou amikacine [B-2]

ou

- FQ si 1^{er} épisode et en dehors de FDR de résistance aux FQ [A-1]

1.4. Quelle antibiothérapie de relais, en dehors des EBLSE ?

- Pour le traitement de relais des PNA à *E. coli* de phénotype sauvage, privilégier l'amoxicilline afin de limiter la prescription des antibiotiques à large spectre [**accord professionnel**].

- Le traitement de référence des PNA à entérocoque est l'amoxicilline.

- Les fluoroquinolones permettent un traitement court de 7 jours dans les PNA simples sans signe de gravité. Une étude prospective randomisée en double-aveugle a montré la non-infériorité d'un traitement par ciprofloxacine 500 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours versus 14 jours dans la PNA

communautaire de la femme, en terme de guérison clinique à court (97% versus 96%) et à long terme (93% dans les deux groupes) [34].

- Lorsque l'antibiothérapie a été débutée par une C3G par voie parentérale et relayée par une fluoroquinolone, il est recommandé que la durée totale du traitement soit de 7 jours [Accord professionnel]. En cas de traitement par C3G injectable ou une fluoroquinolone tout au long du schéma, la durée recommandée est également de 7 jours [Accord professionnel].

- Pour les aminosides, la durée du traitement recommandée est de 5 jours.

Les traitements antibiotiques de relais par voie orale sont, par ordre de spectre moins large :

. amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)

. cotrimoxazole

. amoxicilline-acide clavulanique

. fluoroquinolone (ofloxacin ou ciprofloxacine)

. céfixime

1.5. Quelle antibiothérapie en cas d'infection documentée à EBLSE ?

- L'efficacité des carbapénèmes dans le traitement des infections à EBLSE telles que les pyélonéphrites aiguës et les bactériémies a été démontrée dans plusieurs études [35-37]. Cependant, l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases incite à épargner cette classe, surtout dans les infections communautaires où un nombre non négligeable de souches est sensible aux antibiotiques usuels. On propose que le choix entre les différents antibiotiques actifs soit dans l'ordre suivant :

❖ **fluoroquinolones** : Ont l'avantage d'une bonne diffusion parenchymateuse avec possibilité d'administration orale, et d'une durée de traitement courte (7 jours).

❖ **cotrimoxazole** : Proposé si la souche y est sensible

❖ **Aminosides** : D'après l'étude multicentrique tunisienne, 75 à 95,8% des souches d'*E. coli* producteurs de BLSE sont sensibles à l'amikacine, et seulement 22,3 à 47,8% sont sensibles à la gentamicine.

- L'amikacine et la gentamicine (par voie IM en ambulatoire et IV en intra-hospitalier) peuvent être prescrites, sur antibiogramme, dans les PNA à EBLSE avec une résistance aux fluoroquinolones. [Accord professionnel].

❖ **β lactamine + inhibiteur de β lactamase en IV** :

Plusieurs études, dont une méta-analyse réalisée en 2012, ont démontré que amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam sont non-inférieurs aux carbapénèmes dans le traitement des pyélonéphrites aiguës et des bactériémies à EBLSE, en termes de réponse clinique et bactériologique et de mortalité. Toutefois, ces deux antibiotiques ne peuvent être utilisés dans le

traitement d'une PNA que s'il s'agit d'une souche de EBLSE catégorisée « sensible » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β -lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam) sur la base des résultats de l'antibiogramme (EUCAST 2017) [35-38].

❖ **Céphalosporines de troisième génération en IV :**

- Le céfotaxime, la ceftriaxone et le ceftazidime peuvent être utilisés dans le traitement des PNA à EBLSE seulement en cas de CMI ≤ 1 mg/L (EUCAST 2017).

❖ **Carbapénèmes :**

- Les carbapénèmes représentent la classe thérapeutique de référence pour le traitement des infections par EBLSE. Cependant, vu le risque d'émergence de bactéries productrices de carbapénémases, ils doivent être réservés aux situations où il n'existe aucune alternative.

- L'imipénème est le carbapénème pour lequel l'expérience clinique et les données de la littérature sont les plus documentées.

- L'ertapénème peut également être utilisé, son efficacité (réponse clinique et éradication bactériologique) a été démontrée dans deux études rétrospectives d'infections urinaires hautes et de bactériémies à EBLSE [40,41].

- Lorsqu'il n'y a pas d'alternative aux carbapénèmes pour le traitement de relais d'une PNA simple à EBLSE, privilégier l'ertapénème, en raison de sa facilité d'administration (une seule injection par jour IV ou IM) [accord professionnel].

Traitement d'une PNA simple documentée à EBLSE :

✓ **1^{er} choix :**

- Fluoroquinolones-S : ofloxacine, ciprofloxacine
- Fluoroquinolones-R et cotrimoxazole-S : cotrimoxazole
- Fluoroquinolones-R et cotrimoxazole –R : amoxicilline-acide clavulanique
- Fluoroquinolones-R , cotrimoxazole -R et amikacine S : amikacine

✓ **2^{ème} choix :**

. Pipéracilline-tazobactam-S : Pipéracilline-tazobactam

✓ **3^{ème} choix :**

. Ertapénème

1.6. Quelle est la durée de l'antibiothérapie ?

- La durée de traitement est de 10 à 14 jours dans la plupart des cas [B-2]. En cas de traitement par fluoroquinolone (d'emblée ou en relais) [A-1] ou de traitement poursuivi par β lactamine injectable, la durée totale de traitement est de 7 jours [42-45] [Accord professionnel].

- En cas de monothérapie par aminoside, la durée est de 5 à 7 jours [46-48] [C-4].

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

1.7. Quelle surveillance suite à un traitement d'une pyélonéphrite aiguë simple?

- Le suivi sous traitement est essentiellement clinique. La fièvre et les signes urinaires disparaissent généralement dans les 72 heures [15].
- En cas d'évolution favorable, un ECBU de contrôle n'est pas nécessaire, ni en cours de traitement ni à distance. Une étude prospective réalisée au Suède sur 248 femmes ayant une PNA a démontré qu'une bactériurie asymptomatique à distance du traitement antibiotique n'était pas associée à un risque de récurrence de PNA [49].
- En cas d'évolution défavorable, notamment persistance de la fièvre après 72h d'antibiothérapie, il faut réaliser :
 - . Un ECBU de contrôle [49]
 - . Une exploration radiologique, par échographie des voies urinaires ou/et uroscanner [50].

2) Pyélonéphrite à risque de complications sans signes de gravité

2.1. Définition

La PNA est considérée à risque de complications lorsqu'il existe au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe [1].

Nous retenons comme facteurs de risque, les suivants :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, vessie neurologique...),
- sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes,
- grossesse,
- sujet âgé
- immunodépression grave : immunomodulateurs, cirrhose, transplantation,
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

Un diabète isolé, sans autres facteurs de risque ne constitue plus un facteur de risque de complication [1]. En effet, le risque relatif d'infection urinaire plus élevé est secondaire essentiellement à la vessie neurologique [2]. Ce risque est plus important en cas d'antécédents d'IU (RR=6.91), de sexe féminin, d'âge > 65 ans, de corticothérapie ou de co-morbidités [3-5]. Le risque de mortalité est influencé par l'âge. En effet, il est plus important chez les diabétiques âgés de plus de 65 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans [2].

2.2. Quand hospitaliser une patiente présentant une PNA à risque de complications?

L'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée pour le traitement des PNA à risque de complications sans signes de gravité [C-4]/[1]

L'hospitalisation doit être indiquée devant tout facteur de risque de réponse tardive, de récurrence ou de mortalité [6,7].

En effet, l'échec thérapeutique et la mortalité sont plus fréquents chez les patients ayant un échec thérapeutique précoce (dans les 1^{ères} 72 heures) par rapport à ceux ayant une réponse précoce [6].

Parmi ces facteurs nous retenons [1,6,7]

- les co-morbidités (néoplasie, maladie neurovasculaire, etc.),
- les nausées et vomissements,
- les facteurs de risque de bactérie multirésistante avec une antibiothérapie initiale inadaptée,
- les conditions socio-économiques défavorables,
- la suspicion de PNA sur obstacle,
- les doutes concernant l'observance du traitement,
- la nécessité d'un traitement par voie IV (poly allergie aux antibiotiques),
- l'impossibilité de réaliser le bilan (ECBU, échographie) en ambulatoire chez le sujet âgé.

2.3. Quand débiter l'antibiothérapie en cas de suspicion de pyélonéphrite aiguë à risque de complications sans signes de gravité?

Il y a peu d'études qui se sont intéressées uniquement aux PNA à risque de complications. Il s'agit le plus souvent de séries d'IU englobant les PNA à risque de complications.

Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée dès l'ECBU réalisé [B-2].

En respectant le seuil d'antibiorésistance > 10% [1, 8, 9] et en se référant aux données bactériologiques récentes en Tunisie, les fluoroquinolones ne doivent plus être utilisées de 1^{ère} intention pour les PNA à risque de complication [C-4]. De même ; l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et le cotrimoxazole ne peuvent être prescrits en traitement probabiliste vu les taux de résistance élevés des BGN à ces antibiotiques [B-2].

Il faut ainsi privilégier en traitement probabiliste les C3G parentérale (céftriaxone, céfotaxime) pour lesquelles les taux de résistance restent <10% [B-2]. L'association d'un aminoside n'est pas recommandée vu l'efficacité des C3G en monothérapie [10,11].

En l'absence de facteurs de risque de néphrotoxicité, un aminoside peut être proposé en monothérapie (gentamicine ou amikacine) [C-4].

L'antibiothérapie sera adaptée secondairement en fonction de l'antibiogramme.

Les antibiotiques recommandés dans le traitement probabiliste des PNA à risque de complications, sans signe de gravité sont:

- Les C3G parentérale : céfotaxime ou ceftriaxone [A-1]

Ou

- Un aminoside, en absence de facteurs de risque de néphrotoxicité : gentamicine ou amikacine [C-4]

2.4. Quelle antibiothérapie de relais oral de pyélonéphrite aiguë à risque de complications sans signes de gravité?

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48h avec les données de l'antibiogramme est systématique. En termes de choix d'antibiotique, celui-ci est identique à celui des PNA simples sans signe de gravité qu'il s'agisse ou non d'une EBLSE.

En dehors des EBLSE, par ordre d'effet sur le microbiote [Accord professionnel] :

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)
- cotrimoxazole
- amoxicilline-acide clavulanique
- fluoroquinolone (ofloxacine, ciprofloxacine)
- céfixime

En cas de EBLSE, ceci dépendra de la sensibilité aux différentes autres classes d'antibiotiques et des CMI. Le traitement est le même qu'au cours des PNA simples [12, 13].

2.5. Durée du traitement

La durée du traitement est de 10 à 14 jours dans la plupart des cas [1,14]. Il n'est pas nécessaire de prolonger la durée en cas d'infection à BLSE [B-2]. En cas de monothérapie par un aminoside, la durée de traitement est de 5 à 7 jours, tenant compte de l'effet post-antibiotique et du risque de toxicité.

2.6. Evolution et surveillance

Une réévaluation au bout de 72 heures de traitement est recommandée. En cas d'évolution favorable, il n'est pas recommandé de réaliser un ECBU de contrôle [B-2]

Une évolution défavorable sous traitement (notamment persistance de la fièvre après 72 h) fait poser l'indication [C-4] :

- d'un ECBU de contrôle avec antibiogramme
- d'une exploration radiologique par échographie rénale.

3) Pyélonéphrite aiguë grave

3.1. Définition :

La PNA est considérée grave en présence d'un sepsis, d'un état de choc septique ou en cas d'indication d'un drainage chirurgical ou interventionnel. Neuf à 31% des sepsis graves et des chocs septiques sont d'origine urinaire. La proportion de patients présentant une pyélonéphrite aiguë d'origine communautaire avec une évolution vers un sepsis grave ou un état de choc septique est variable en fonction des études, allant de 0 à 41,7% [1-7].

3.3. Facteurs de risque de formes graves :

L'obstruction des voies urinaires (odds ratio [OR] 4,39; 95% CI 1,78–10,82), le caractère associé aux soins (OR 3,49; 1,59–7,69) et la cirrhose du foie (OR 4,6; 1,40–15,22) sont des facteurs prédictifs indépendants de choc septique suite à une infection urinaire selon une étude coréenne [4]. Autres facteurs de risque de formes graves d'infection urinaire sont le diabète mal équilibré, la neutropénie, l'âge avancé, l'infection par un germe résistant, les procédures urogénitales (chirurgie urologique, manœuvres endoscopiques, montée de sonde) chez un patient présentant une bactériurie [2,5]

3.4. Profil bactérien en cas de PNA grave :

E. coli est le germe le plus fréquemment responsable d'infection urinaire d'origine communautaire.

Les germes responsables des 29 épisodes d'infections urinaires graves dans une étude tunisienne multicentrique à propos de 591 cas d'IU d'origine communautaire entre 2014 et 2015 étaient *E. coli* (53,7%), *K. pneumoniae* (24,4%), *P. mirabilis* (2,4%), Enterocoque (4,9%), *Pseudomonas* (4,9%).

3.5. Traitement des PNA graves : Le traitement comporte une antibiothérapie et un drainage chirurgical ou interventionnel en urgence en cas d'obstacle ou d'abcès.

a. Quelle antibiothérapie initiale probabiliste en cas de PNA grave ?

L'initiation précoce de l'antibiothérapie améliore la survie en cas de choc septique d'origine urinaire [8-10]. Il s'agit d'une antibiothérapie probabiliste, le risque de résistance à celle-ci doit être inférieur à 10%. En effet, une antibiothérapie initiale inappropriée lors d'une infection urinaire grave augmente le risque de mortalité [11].

En cas de sepsis grave et de choc septique :

- Une **association de 2 antibiotiques par voie intraveineuse** a prouvé sa supériorité par rapport à la monothérapie [12,13]

- Le volume de distribution est augmenté et ceci pourrait être responsable d'une sous-exposition à certains antibiotiques, comme les β lactamines et les aminosides [14,15]. Une posologie élevée de ces derniers doit donc être envisagée.

Il y a peu d'essais thérapeutiques qui se sont intéressés à l'antibiothérapie en cas d'infection urinaire grave. Pour privilégier une antibiothérapie par rapport à une autre, le niveau de preuve scientifique est donc limité. Les classes thérapeutiques suivantes ont prouvé leurs efficacités en cas de pyélonéphrite aigue grave à souches sensibles: **aminosides, fluoroquinolones, céphalosporines de 3^{ème} génération parentérale (céfotaxime, céftriaxone,...), piperacilline-tazobactam, imipénème et aztréonam** [16-21].

A la lumière des données épidémiologiques à propos du profil de sensibilité des germes responsables d'infections urinaires d'origine communautaire en Tunisie (voir chapitre données microbiologiques):

- **Les fluoroquinolones n'ont plus de place dans le traitement probabiliste d'une PNA grave,** du fait du taux de résistance élevé (>10%).

- **Une association C3G parentérale + amikacine est recommandée en 1^{ère} intention** [C-4]

Le taux de résistance aux C3G en cas d'infection urinaire d'origine communautaire en Tunisie est de 0,62% à 10,2 % en fonction des études. Selon l'étude multicentrique faite entre 2014 et 2015, les entérobactéries sécrétrices de BLSE étaient responsables de 6% des formes graves et de 10% des formes suppuratives.

Parmi ces souches d'EBLSE, plus de 90% demeurent sensibles à l'amikacine (voir données microbiologiques). Ceci justifie le choix de l'amikacine comme aminoside associé aux C3G parentérale.

3.6. Quand tenir compte de la probabilité d'infection à EBLSE ?

Les facteurs de risque d'EBLSE selon l'étude multicentrique tunisienne faite entre 2014 et 2015 à propos de 591 patients présentant une infection urinaire communautaire : le sexe masculin, l'hospitalisation dans les 6 mois, l'antibiothérapie dans les 6 mois, la récurrence et les co-morbidités. Selon la littérature, les principaux facteurs de risque d'infection urinaire à EBLSE sont:

- La colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
- L'antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolones dans les 6 mois précédents
- Le voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE (exemple : Inde..)
- L'hospitalisation dans les 3 mois précédents
- La vie en établissement de long-séjour

3.7. Quelle antibiothérapie en cas de PNA grave avec la probabilité d'infection à EBLSE ?

Les carbapénèmes sont considérés comme le traitement de choix pour le traitement empirique des PNA à entérobactéries productrices de BLSE [22].

Les β -lactamines associées à un inhibiteur de β -lactamase constituent une alternative appropriée si leur activité in-vitro est démontrée, et seraient donc particulièrement utiles en traitement de relais, dans une stratégie d'épargne de la prescription des carbapénèmes [22-24].

Par ailleurs, en l'absence de signes de gravité, les fluoroquinolones, les aminosides et Triméthoprime/sulfaméthoxazole pourraient être des alternatives appropriées si leur activité in-vitro est démontrée [25].

- Une stratégie graduée selon la gravité est proposée [accord professionnel]:

- Sepsis grave ou nécessité de drainage (ATCDs d'infection urinaire à BLSE dans les 6 mois):

Imipénème + Amikacine [A-1]

- Choc septique avec ≥ 1 facteur de risque de BLSE:

Imipénème + Amikacine

- En cas d'allergie aux C3G ou aux carbapénèmes :

Amikacine + Fosfomycine OU Amikacine + Colimycine (accord professionnel)

L'antibiothérapie probabiliste d'une PNA grave : céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine (C-4) sauf dans les cas suivants :

- **Sepsis grave ou nécessité de drainage (avec ATCDs de colonisation ou d'infection urinaire à BLSE dans les 6 mois): Imipénème + Amikacine (I-A)**
- **Choc septique avec ≥ 1 facteur de risque de BLSE: Imipénème + Amikacine**
- **En cas d'allergie aux C3G ou aux carbapénèmes :**
Amikacine + Fosfomycine OU Amikacine + Colimycine (accord professionnel)

- Une surveillance rapprochée est nécessaire et une réévaluation à 48 heures est obligatoire :

- Identification du germe et antibiogramme
- « désescalade » : relais par une antibiothérapie efficace à spectre plus étroit

3.8. Quelle antibiothérapie de relais d'une PNA grave?

En cas d'infection à une bactérie autre qu'EBLSE et un traitement de relais par voie orale efficace est possible, par ordre d'effet moindre sur le microbiote (Accord professionnel):

- Amoxicilline
- TMP-SMX
- Amoxicilline + acide clavulanique
- Fluoroquinolone (ofloxacin ou ciprofloxacine)

- Céfixime

En cas d'infection par EBLSE :

Le traitement est le même que pour les PNA sans signes de gravité.

3.9. Quelle est la durée de l'antibiothérapie ?

Selon les recommandations de la société européenne d'urologie [26], le traitement antibiotique en cas d'infection urinaire grave doit être poursuivi jusqu'à 3 à 5 jours après l'obtention de l'apyrexie ou le contrôle (élimination) des facteurs de complications. La durée totale de l'antibiothérapie, retenue par la majorité des études, en cas de PNA grave est de **10 à 14 jours**. La durée de l'association de l'amonisoside est de 48h à 72h [26,27].

La durée d'antibiothérapie en cas de PNA grave est de 10 à 14 jours [B2]

3.11. Quelle surveillance suite au traitement d'une pyélonéphrite aigue grave ?

- une surveillance clinique rapprochée
- pas d'ECBU de contrôle [B-2]
- Indication de faire l'ECBU + uroscanner si l'évolution défavorable à 72h [C-4]

Posologie et durée de l'antibiothérapie en cas de PNA

PNA simple ou à risque de complication sans signe de gravité (traitement probabiliste)			
Famille de l'antibiotique	Molécule	Posologie	Durée
β-lactamines Céphalosporines	Céfotaxime	1 g x 3/jour, par voie injectable (IM ou IV) (50 mg/kg/j)	PNA simple : 10-14 jours (sauf FQ ou βlactamine parentérale : 7 jours)
	Ceftriaxone	1 g x1/jour, par voie injectable (IM ou IV ou SC)	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 2/jour, si IV : 400 mg x 2 /jour	PNA à risque de complication : 10-14 jours
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV : même posologie Patient obèse : 600 à 800 mg/jour	
Aminosides (monothérapie)	Amikacine	15 mg/kg X1/jour par voie IV ou IM	Si monothérapie par aminoside pour toute la durée du traitement : 5-7 jours
	Gentamicine	3 à 5 mg/kg x 1/jour par voie IV ou IM	

PO : voie orale, IV : intra-veineuse, IM : intra-musculaire, SC : sous-cutanée

Posologie et durée de l'antibiothérapie en cas de PNA

PNA simple ou à risque de complication (autres traitements possibles en relais, après obtention de l'antibiogramme)			
Famille de l'antibiotique	Molécule	Posologie	Durée
β-lactamines	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	Durée totale de traitement : 10-14 jours
	Amoxicilline-ac clavulanique	1 g PO x 3/jour	
	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	
	Triméthoprim + sulfamide	Triméthoprim/ sulfaméthoxazole	
PNA grave (traitement probabiliste)			
β-lactamines - céphalosporines	Céfotaxime	2 g x 3/jour par voie IV (100 mg/kg/j)	Relais selon antibiogramme Durée totale : 10 à 14 jours
	Ceftriaxone	2 g x 1/jour par voie IV	
Aminoside (en association)	Amikacine	30 mg/kg x 1/jour par voie IV	1 à 3 jours en bithérapie

PO : voie orale, IV : intra-veineuse, IM : intra-musculaire, SC : sous-cutanée

Références

1. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs Intravenous Ciprofloxacin in the Initial Empirical Management of Severe Pyelonephritis or Complicated Urinary Tract Infections. *Arch Intern Med*. 1999;159(1):53–6.
2. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2002;19(1):19–22.
3. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *The American Journal of Medicine*. 1988;85(6):793–8.
4. Bergeron MG. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am*. 1995;79(3):619–49.
5. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova M, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics*. 2007;120(4):e922–8.
6. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, et al. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to Reduce Renal Scarring: Data From the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 2008;122(3):486–90.
7. Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):565–70.
8. Piccoli GB, Colla L, Burdese M, Marcuccio C, Mezza E, Maass J, et al. Development of kidney scars after acute uncomplicated pyelonephritis: relationship with clinical, laboratory and imaging data at diagnosis. *World J Urol*. 2006;24(1):66–73.
9. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect*. 2011;62(2):159–64.
10. Le Conte P, Simon N, Bourrier P, Merit JB, Lebrin P, Bonniex J, et al. Pyelonephrite aigue. Etude randomisée multicentrique en double insu comparant la ciprofloxacine à l'association ciprofloxacine et tobramycine. *Presse Med*. 2001;30(1):11–5.
11. Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E, et al. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(2):175–9.
12. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD003344.
13. Gloria VG, Anand K. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:154–166.

14. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *European urology* 2001;pp. 576–88.
15. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997;11(3):551–81.
16. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of Ciprofloxacin (7 Days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 Days) for Acute Uncomplicated Pyelonephritis in Women. *JAMA*. 2000 ;283(12):1583–8.
17. Blondeau JM. Clinical utility of the new fluoroquinolones for treating respiratory and urinary tract infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Feb;10(2):213–37.
18. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998;52(1):51-5.
19. Klimberg IW, Cox CE, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology*. 1998;51(4):610–5.
20. M. Bedoin, C. Cazorla, F. Lucht, P. Berthelot, M. Boyer, A. Carricajo, T. Guérin, A. Viallon. Risk factors for quinolone-resistance in women presenting with *Escherichia coli* acute pyelonephritis. *Med Mal Infect* 2014;44: 206–16.
21. M Sanchez, B Collvinent, Ò Miró, J P Horcajada, A Moreno, F Marco, J Mensa, J Millá 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.
22. Smith CR, Ambinder R, Lipsky JJ, et al. Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1984;101:469–77.
23. Lockman DS, Trinchler RC, Riesing JP. Ceftriaxone therapy for serious bacterial infections. *Curr Ther Res* 1984;36:574–81.
24. Suzuki K, Horiba M, Nagata Y. Clinical efficacy of ceftriaxone administered once daily against pyelonephritis. *Hinyokika Kyo*. 1989;35(1):159-65.
- 25- U-Im Chang, Hyung Wook Kim, and Seong-Heon Wie. Comparison of second and third-generation cephalosporin as initial therapy for women with community-onset uncomplicated acute pyelonephritis *Yonsei Med J* 2015;56(5):1266-1273.
26. Cox CE, Amikacin Therapy of Urinary tract infections. *J Infect Dis*. 1976; 134 suppl: S362-8.

27. Gilbert DN, Eubanks N, Jackson J. Comparison of amikacin and gentamicin in the treatment of urinary tract infections. *Am J Med.* 1977 Jun;62(6):924-9.
28. Sherif M, Abou-Enein M, Soliman O. Amikacin in the treatment of genito-urinary tract infections in cancer patients. *J Int med Res* 1978;6(4):266-70.
29. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:247–57.
- 30- Joaõ F. P. Oliveira, Carolina A. Silva, Camila D. Barbieri, Giselle M. Oliveira, Dirce M. T. Zanetta, and Emmanuel A. Burdmann. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009,53(7) 2887-91.
- 31- Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycoside. *QJM.* 2002;95(5):291-7
- 32- Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med.* 1984;100(3):352-357.
33. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol.* 1996 ;46(3):183–6.
34. Doernberg SB, Winston LG. Risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *American Journal of Infection Control.* Elsevier; 2012;40(2):123–7
- 35- Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2793–2803.
- 36- Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JH, Yoo JH. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to ESBL-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2848–2856.
- 37- Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 475–85.
- 38- Jesus Rodriguez-Ban˜ o, Maria Dolores Navarro, Pilar Retamar, Encarnacion Picon, A lvaro Pascual et al. β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(2):167–74

- 39- Shinwon Lee, Do Young Song, Seung Hyun Cho, and Ki Tae Kwon. Impact of Extended-Spectrum Beta-Lactamase on Acute Pyelonephritis Treated with Empirical Ceftriaxone. *Microbial Drug Resistance*. 2014;20(1):39-44.
40. Lye DC, Wijaya L, Chan J, Ten CP. Ertapenem for Treatment of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing and Multidrug-resistant Gram-negative Bacteraemia. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 2008 Nov 11;37:831-4.
41. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plesiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2013 Feb 1;43(2):62-6.
42. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Oct;68(10):2183-91.
43. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):484-90.
44. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 Weeks in the Treatment of Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Randomized Trial with a 1 Year Follow-up. *Scand J Infect Dis*. 2003 Jan 1;35(1):34-9.
45. Takahashi S, Hirose T, Satoh T, Kato R, Hisasue SI, Takagi S, et al. Efficacy of a 14-day course of oral ciprofloxacin therapy for acute uncomplicated pyelonephritis. *J Infect Chemother*. 2001 Dec;7(4):255-7.
46. Bailey RR, Peddie BA, Lynn KL, Swainson CP. Comparison of netilmicin with cefoperazone for the treatment of severe or complicated urinary tract infections. *Aust N Z J Med*. 1985 Feb;15(1):22-6.
47. Bailey RR, Lynn KL, Peddie BA, Walker RJ, Swainson CP. Comparison of netilmicin with ceftriaxone for the treatment of severe or complicated urinary tract infections. *N Z Med J*. 1986 Jun 25;99(804):459-61.
48. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA, Peddie BA, Smith A. Comparison of ciprofloxacin with netilmicin for the treatment of acute pyelonephritis. *N Z Med J*. 1992 Mar 25;105(930):102-3.
49. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):484-90.
50. M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. BjerklundJohansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K.G. Naber, R.S.

Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology 2015.

Pyélonéphrite à risque de complications sans signes de gravité

- 1- Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte 2015.
- 2- O. Nitzan, M. Elias, B. Chazan and al. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2015;8 129–36
3. AK. Sanden, MB. Johansen, L. Pedersen et al. Change from oral antidiabetic therapy to insulin and risk of urinary tract infections in Type 2 diabetic patients: a population based prescription study. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2010 Nov 12; 24(6):375–81.
- 4- CA. Czaja, BN. Rutledge, PA. Cleary, Chan K, Stapleton AE, Stamm WE, et al. Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol*. 2009 Mar;181(3):1129–34–discussion1134-5.
- 5- T. Benfield, JS. Jensen, BG. Nordestgaard. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 2007; 50:549–54.
- 6- SH. Wie, M. Ki, J. Kim et al. Clinical characteristics predicting early clinical failure after 72 h of antibiotic treatment in women with community-onset acute pyelonephritis: a prospective multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection* 2014 ; 20 :721-8.
- 7- L. Mody and M. Juthani-Mehta. Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review. *JAMA*. 2014; 311(8): 844–54.
- 8- M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen and al. Guidelines on Urological Infections 2015.
- 9- K. Gupta, TM. Hooton, KG. Naber and al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.
10. Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E, et al. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(2):175–9.

11. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:247–57.
- 12- KZ. Vardakas, GS. Tansarli, PI. Rafailidis et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2793–803.
- 13- A. de La Blanchardière, S. Dargèrea F. Guérin et al. Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* antibiothérapie. *Med Mal Infect* 2015; 45:169-72.
- 14- N. Eliakim-Raz , D. Yahav, M. Paul et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Oct; 68(10):2183–91.

Pyélonéphrite avec signes de gravité

1. Levy MM. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 919–24.
2. Yang YS, Ku CH, Lin JC, et al. Impact of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:194–9.
3. Lee JC, Lee NY, Lee HC, et al. Clinical characteristics of urosepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* and their emergence in the community. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45:127–33.
4. Lee JH, Lee YM, Cho JH. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother* 2012;18:130–3.
5. Marschall J, Zhang L, Foxman B, et al. Both host and pathogen factors predispose to *E. coli* urinary source bacteremia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2012;54:1692–8.
6. Bone RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992. 101(6): 1644-55.
7. Levy MM, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): 1250-6.

8. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1773–85
9. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68 (3): 344-55.
10. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, et al. Gram-negative bacteremia: III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68 (3): 332-43.
11. Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect* 1997; 35 (3): 283-8
12. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003344.
13. Vazquez-Grande G, Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy of Sepsis and septic shock: Focus on antibiotic combination therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:154-66
14. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin. Pharmacokinet.* 2006; 45: 755–73.
15. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin. Pharmacokinet.* 2005;44: 1009–34.
16. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OGP et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, doubleblind multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2002 Sep;46(9):2895–900.
17. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multi-center trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl S2):ii67–74.
18. Boxchud PY, Bonten M, Marchetti D, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):S494–512.
19. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al. Intravenous doripenem at 500 mg vs levofloxacin at 250 mg with an option to switch to oral therapy for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3782–92.

20. Naber KG, Dette GA, Kees F, et al. Pharmacokinetics, in-vitro activity, therapeutic efficacy and clinical safety of aztreonam vs cefotaxime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1986;17: 517–27.
21. Kieft H, Hoepelman AI, Rozenberg-Arska M, et al. Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;38: 415–21.
22. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2793-2803.
23. Rodriguez-Bano J. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167-174.
24. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015;15: 475–85.
25. Park SH, Choi SM, Chang YK, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2848-2856.
26. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on urological infections. In: Urology EA (ed.). European Association of Urology Guidelines. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands, 2012; 1–112.
27. 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 complicated urinary tract infections in adults. *Urology*. 2002 Jul;60(1):16–22.

VI/ LES INFECTIONS URINAIRES MASCULINES

1. Introduction

L'infection urinaire chez l'homme est considérée à risque de complications ou compliquée, du fait de l'association fréquente d'anomalies organiques et/ou fonctionnelles au niveau du tractus urinaire sous-jacente [1-3]. Chez l'homme, la fréquence des infections urinaires augmente avec l'âge parallèlement avec la progression de la pathologie prostatique. Il faut toujours suspecter l'atteinte prostatique devant la présence de signes urinaires chez l'homme, indépendamment de l'âge [1, 4].

2. Diagnostic clinique

L'examen clinique permet : l'appréciation de la gravité de l'infection ; la recherche de signes d'une prostatite aiguë et la recherche de facteurs de complications associés.

Les critères de diagnostic d'une prostatite aiguë dans sa forme typique reposent sur les symptômes et les signes suivants :

1- Syndrome infectieux : fièvre associée à des frissons et une sensation de malaise

2- Symptômes urinaires survenant au cours des 3 phases :

- Symptômes de la phase de remplissage : pollakiurie, nycturie et urgenturie
- Symptômes de la phase mictionnelle : dysurie et brûlures mictionnelles
- Symptômes de la phase post mictionnelle : sensation de vidange incomplète

Avec parfois des signes de rétention vésicale aiguë. La présence d'une hématurie macroscopique n'est pas inhabituelle et ne représente pas un facteur de complication de la prostatite aiguë.

3- Douleurs pelviennes, périnéales, urétrales, péniennes, parfois rectales

4- L'examen clinique recherchera

- Un globe vésical
- Au toucher rectal : une prostate douloureuse, une collection prostatique évoquant un abcès
- Des signes d'une épидидymite ou d'une orchépididymite associée

L'atteinte rénale est plus rare qu'au cours des IU de la femme, mais possible [5-7].

Les formes pauci-symptomatiques sont assez fréquentes. Une série ambulatoire de 560 hommes adultes avec des signes fonctionnels urinaires rapporte un tableau clinique sans fièvre, ni rétention d'urine, ni douleur lombaire dans 76% des cas [8, 9]. L'atteinte prostatique au cours de ces formes pauci-symptomatiques est incertaine. Ainsi, certains référentiels, et notamment les recommandations thérapeutiques européennes d'urologie évoquent le diagnostic d'infection urinaire non compliquée [3, 10].

3. Diagnostic biologique [11-16]

Les marqueurs de l'inflammation (CRP) n'ont pas d'intérêt dans l'appréciation de la gravité de l'infection et n'influent pas sur la conduite du traitement.

Le dosage du PSA est inutile. Une élévation transitoire de la concentration sanguine du PSA est habituelle mais inconstante (60%). Il est recommandé de ne pas faire de dosage du PSA pour le diagnostic initial des IU masculines.

3.1. BU et ECBU

Au cours des IU masculines, la détection de leucocytes et/ou de nitrites urinaires a une forte valeur prédictive positive (>85%) et conforte le diagnostic en présence de signes cliniques évocateurs.

Devant toute suspicion de prostatite aiguë bactérienne, il faut réaliser un examen cyto-bactériologique urinaire. *Escherichia coli* est le germe le plus fréquemment en cause. D'autres germes peuvent être rencontrés, à savoir *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Chez l'adulte jeune, des germes sexuellement transmissibles comme *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* doivent être recherchés.

Un ECBU négatif n'élimine pas le diagnostic puisque près de 15 à 30% des ECBU dans les prostatites aiguës bactériennes peuvent être stériles. Le seuil de bactériurie dans les prostatites aiguës est fixé à 10^3 UFC /ml

3.2. Hémocultures

Les hémocultures permettraient d'optimiser les chances de documentation microbiologique en cas de suspicion d'une prostatite aiguë bactérienne avec fièvre. Les hémocultures peuvent être utiles dans certaines circonstances / Présence de signes de gravité, prise d'antibiotique avant l'ECBU, doute diagnostique. Les hémocultures sont souvent réalisées dans le bilan d'une prostatite aiguë et sont systématiques pour certains. Positives dans 20% des cas, elles contribuent au diagnostic microbiologique pour environ 5% des patients dont l'ECBU n'est pas contributif.

La positivité des hémocultures ne constitue pas un critère de gravité et n'influence ni le choix ni la durée du traitement antibiotique.

4. Diagnostic morphologique

4.1. Echographie [17-18]

L'échographie du bas et du haut appareil urinaire recherche:

- Une anomalie du haut appareil urinaire (lithiase, oedème rénal et périrénal, épaissement de la paroi pyélique, dilatation des cavités pyélocalicielles) signe d'une éventuelle pyélonéphrite isolée ou associée.

- Une anomalie du bas appareil urinaire à la recherche d'une rétention vésicale complète et une évaluation du résidu post mictionnel

L'échographie prostatique endorectale permet d'analyser les lésions parenchymateuses prostatiques en cas de doute diagnostique mais a peu d'intérêt. La réalisation d'une échographie pelvienne est souhaitable dans les meilleurs délais (au mieux dans les 24 heures) en l'absence de signes de gravité. Ce bilan s'impose en urgence en présence de signes de gravité ou en cas d'évolution anormale dans les heures qui suivent le diagnostic clinique de prostatite à la recherche d'un abcès prostatique.

4.2. Tomodensitométrie

Elle peut être indiquée en cas de doute diagnostique d'une éventuelle pyélonéphrite aiguë associée, ou en cas de mauvaise évolution à la recherche d'une éventuelle complication.

5. Traitement antibiotique

5.1. Molécules

Les antibiotiques recommandés doivent avoir une bonne diffusion parenchymateuse prostatique.

- Les fluoroquinolones [19-28]

Les fluoroquinolones sont les antibiotiques de référence que ce soit par voie générale ou par voie orale pour le traitement des IU masculines. Elles sont caractérisées par une biodisponibilité équivalente entre les deux voies. La pharmacocinétique est favorable au niveau de la prostate et du parenchyme urinaire. La diffusion au niveau de la prostate est suffisante pour couvrir les CMI des bactéries les plus fréquemment isolées dans les prostatites aiguës même si elle n'est pas équivalente entre les différentes molécules. Les molécules utilisées dans la littérature sont la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la levofloxacine, la pefloxacine, la norfloxacine et la lomefloxacine. Ils se concentrent plus dans la prostate et les urines que dans le plasma. En cas de germe sensible aux FQ, la ciprofloxacine et l'ofloxacine sont les molécules à privilégier parmi cette famille d'antibiotique. La concentration des fluoroquinolones dans la prostate est résumée sur le tableau suivant [29].

Quinolone	temps (h)	n sujet	PS (mg/L)	ratio SP/Pl
Norfloxacine	1-4	7	0.08	0.10
Ciprofloxacine	4	8	0.18	0.20
Levofloxacine	3	8	1.42	0.29
Ofloxacine	4	5	0.66	0.33
Lomefloxacine	4	7	1.38	0.48
Gatifloxacine	4	7	1.03	1.29
Moxifloxacine	3-4	8	3.99	1.57

Les sulfamides : [30-35]

- Le TMP-SMX est une alternative aux fluoroquinolones pour le traitement des IU masculines à germe sensible [C-4]:

- Par rapport au plasma, les concentrations dans le parenchyme prostatique du TMP sont élevées (>100%); dans les autres compartiments (urines, liquide séminal, sécrétions prostatiques) et pour le SMX, les concentrations sont de l'ordre de 30%.

Les sulfamides représentés par le cotrimoxazole constituent la deuxième famille recommandée dans le traitement de l'infection masculine de part leur biodisponibilité importante, leur pharmacocinétique favorable et leur bonne diffusion intra-prostatique. Les effets indésirables (hématotoxicité, toxidermie et insuffisance rénale) ne sont pas très fréquents et nécessitent une surveillance clinique et biologique. Aucun dosage sérique du cotrimoxazole n'est nécessaire pour en vérifier l'efficacité. Le cotrimoxazole est une alternative aux fluoroquinolones quand il est actif. Le triméthoprime se concentre plus dans le parenchyme prostatique que dans le plasma. Par contre le sulfaméthoxazole atteint à peine 30% de la concentration plasmatique.

Autres antibiotiques [19, 36-40]

- Les bêta-lactamines à large spectre comme les céphalosporines, sont recommandées par voie parentérale au début du traitement. Les molécules recommandées sont le céfotaxime et la ceftriaxone. Les carbapénèmes sont recommandées en présence d'une résistance aux antibiotiques (BLSE et céphalosporinases induites) confirmée à l'antibiogramme ou en présence de facteurs de risque de BLSE avec la présence de signes de gravité.

- D'autres antibiotiques peuvent être indiqués en deuxième intention : les aminosides, la fosfomycine. Les concentrations Prostate/plasma sont comme suit pour les antibiotiques suivants: amoxicilline 75%, pivmecillinam 50%, cefotaxime 50%, fosfomycine 50%, doxycycline 50%, clindamycine 100%, azithromycine 500%, amikacine 25%. La diffusion du cefixime n'est pas suffisante pour la proposer en traitement de relais. La diffusion de l'acide clavulanique n'est pas connue ce qui contre-indique son usage même en relais.

Tableau : concentration des antibiotiques dans la prostate

Antibiotique	amoxicilline	Pivmecillinam	Clindamycine	Azithromycine	Amikacine
		Cefotaxime			
		Fosfomycine			
		Doxycycline			
% prostate/plasma	75%	50%	100%	500%	25%

Les fluoroquinolones (ciprofloxacine et ofloxacine) sont le traitement de première intention des IU masculines documentées à souche sensible [B-2].

Le TMP-SMX est une alternative thérapeutique en l'absence de résistance [C-4].

Le céfixime, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine-trométamol, la nitrofurantoïne n'ont pas de place dans le traitement des IU masculines en traitement probabiliste ou en relais.

5.2. Protocoles

Hospitalisation :

L'hospitalisation est recommandée en cas de :

- signes de gravité (sepsis grave ou choc septique, indication de drainage chirurgical ou percutané)
- rétention aiguë d'urines
- immunodépression grave.

Elle peut être discutée au cas par cas s'il existe des facteurs de risque de complication surajoutés / âge avancé, uropathie, insuffisance rénale sévère avec clairance <30 ml/min).

Antibiothérapie :

Le profil bactériologique des IU masculines étant différent de celui des IU chez les femmes et le taux de résistance plus important, **il est recommandé de ne pas débiter le traitement antibiotique avant d'avoir la confirmation microbiologique dans les formes pauci-symptomatiques. Dans les autres formes, il est recommandé de commencer une antibiothérapie probabiliste après avoir effectué les prélèvements microbiologiques.**

L'antibiothérapie doit rapidement agir sur la composante septicémique. En l'absence de signes de gravité, le traitement sera celui des formes de PNA à risque de complication sauf pour les aminosides qui ont une mauvaise diffusion prostatique. Dans les sepsis sévères et les chocs septiques, il faut commencer un traitement comme celui des PNA formes graves.

Dans les formes pauci-symptomatiques, la voie orale peut être discutée d'emblée par une FQ (ciprofloxacine 750 mg x 2/j ou ofloxacine 200 mg x 3/j) ou un sulfamide (cotrimoxazole : 800/160 mg x 2/j) selon la sensibilité sur l'antibiogramme.

Chez l'homme jeune et en cas d'association à une urétrite ou à une épididymite, une infection à *Ureaplasma*, à *Chlamydia trachomatis* ou à gonocoque doit être évoquée. Le traitement doit

bénéficier de l'apport des macrolides (azithromycine 500 mg/j), des cyclines (docycycline 200 mg/j) et de la ceftriaxone [C-4].

Durée du traitement antibiotique

Les principales complications en cas d'échec thérapeutique dans la prostatite aigue bactérienne sont la rechute et le passage à la chronicité. Une durée de traitement insuffisante ou l'absence de correction d'un trouble urologique sous-jacent sont des facteurs de risque de complications [7]. Dans les séries rétrospectives et les référentiels, les durées de traitement sont très variables, de sept jours à plus de six semaines [4, 10, 18].

Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur la durée du traitement des IU masculines. Une seule étude comparative prospective est publiée à ce jour [28]. Menée en milieu hospitalier chez des patients ayant une atteinte prostatique démontrée, cette étude comparait 2 et 4 semaines de traitement par ciprofloxacine. Deux semaines après la fin du traitement, les taux de succès microbiologique (respectivement 89 et 97%) et clinique (respectivement 92 et 97%) étaient comparables. Le taux d'échec microbiologique était supérieur parmi les patients traités deux semaines, groupe dans lequel la proportion de patients nécessitant le traitement chirurgical d'une uropathie était plus importante. Ces résultats sont donc difficiles à interpréter. La deuxième étude, chez des patients ambulatoires, ne retrouvait pas de différence dans les taux d'efficacité selon la durée du traitement par des fluoroquinolones, des beta-lactamines ou TMP-SMX [4].

Le traitement des prostatites à germes intra-cellulaires sera de 7 à 14 jours [C-4].

La durée minimale recommandée est de 14 à 21 jours dans les formes paucisymptomatiques et sans uropathie associée [B – 2]. Elle est au moins de 21 à 28 jours en présence d'une uropathie sous-jacente, d'un facteur de risque de complication associé ou en cas d'usage d'un antibiotique autre que FQ ou Cotrimoxazole [Accord professionnel].

6. Traitements associés

- Pour les douleurs pelviennes, il est préférable d'utiliser les antalgiques de palier I ou II. Les AINS n'ont aucune place.
- En cas de dysurie, il est justifiable de prescrire des alpha-bloquants, permettant ainsi de limiter les troubles mictionnels.
- La rétention aiguë des urines nécessite le drainage des urines. Il est préférable d'éviter les sondes trans-urétrales. La pose d'un cathéter (KT) sus-pubien est le mode de drainage le plus adéquat. L'ablation du KT pourra se faire après épreuve de clampage et disparition des troubles mictionnels [8, 10, 41].

7. Evolution et complications:

L'évolution ne peut être conçue que sous traitement antibiotique adéquat.

L'apyrexie est généralement obtenue dans les 48 heures. Les troubles mictionnels s'améliorent et les paramètres biologiques se normalisent progressivement.

Un contrôle clinique après 48 à 72 heures de traitement est nécessaire, afin de s'assurer de son efficacité, de l'observance du malade et de la bonne tolérance.

L'ECBU de contrôle n'est pas recommandé en cas d'évolution favorable [B-2].

La persistance voire l'aggravation des signes cliniques ou biologiques doit faire craindre l'abcès prostatique, la complication précoce redoutée des prostatites aiguës [C-4].

L'attitude thérapeutique, drainage écho-guidé et traitement conservateur, est fonction de la taille de l'abcès. L'antibiothérapie, adaptée aux données de l'antibiogramme, paraît justifiable et efficace pour les petits abcès inférieurs à 1 cm. Si la taille dépasse 1 cm, l'aspiration ou le drainage continu s'imposent [C-4].

Dans tous les cas, la chirurgie doit être évitée dans la phase aiguë des prostatites bactériennes [C-4]. Les autres complications sont retrouvées notamment en cas de retard diagnostique et thérapeutique. Elles incluent la rétention aiguë d'urines, le sepsis sévère et le choc septique, et le passage à la chronicité (favorisé par l'antibiothérapie inadaptée)

A distance de l'épisode infectieux, il faut rechercher des facteurs de risques de récurrence par l'étude du comportement mictionnel avec le score IPSS, la débimétrie, l'échographie avec mesure du résidu post-mictionnel, voire la recherche endoscopique d'une sténose de la filière urétrale.

Références

1. Société de pathologie infectieuse de langue française SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014
2. Affssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Med Mal Infect* 2008; 38: S203-52.
3. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2015. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
4. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62–8
5. Bruyere F, Ruimy JA, Bernard L, Elfassi R, Boyer O, Amann F, et al. Value of provoked or spontaneous flank pain in men with febrile urinary tract infections. *Antibiotics*. 2014 Mar 31; (3):1–9.
6. Velasco M, Mateos JJ, Martinez JA, Moreno-Martinez A, Horcajada JP, Barranco M, et al. Accurate topographical diagnosis of urinary tract infection in male patients with 111indium-labelled leukocyte scintigraphy. *Eur J Intern Med* 2004;15(3):157–61.
7. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU Int*. 2001 Jul;88(1):15–20.
8. Heijer den CDJ, Penders J, Donker GA, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The Importance of Gender-Stratified Antibiotic Resistance Surveillance of Unselected Uropathogens: A Dutch Nationwide Study. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e60497.
9. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology* 2010;76(2):336–40.
10. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* 2008;8:12.
11. Koeijers JJ, Kessels AGH, Nys S, Bartelds A, Donker G, Stobberingh EE, et al. Evaluation of the Nitrite and Leukocyte Esterase Activity Tests for the Diagnosis of Acute Symptomatic Urinary Tract Infection in Men. *Clin Infect Dis* 2007 ;45:894–6.
12. Etienne M, Pestel-Caron M, Chavanet P, Caron F. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15; 46 (6):951–3; authorreply953. 91
13. Auzanneau C, Manunta A, Vincendeau S, Patard JJ, Guillé F, Lobel B. Prise en charge d'une prostatite aiguë: à propos de 100 cas. *Prog Urol* 2005; 15:40-4.

14. Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol*. 2010 May;48:1935–8.
15. Smithson A, Chico C, Sanchez M, Netto C, Bastida MT, Etienne M, et al. Blood cultures for men with febrile urinary tract infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2662-3.
16. Bruyere F, Amine Lakmichi M. [PSA interest and prostatitis: literature review]. *Prog Urol*. 2013 Dec;23(16):1377–81.
17. Naber KG. Prostatitis: Challenges in diagnosis and treatment. *International Journal of Infectious Diseases* 45S (2016) 1–477: 67-8
18. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):93–6.
19. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannako-poulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003;49:269–79.
20. Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M, North D, Gombert M, Oefelein M, et al. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Aug;44(8):2046–51.
21. Hurtado FK, Weber B, Derendorf H, Hochhaus G, Dalla Costa T. Population pharmacokinetic modeling of the unbound levofloxacin concentrations in rat plasma and prostate tissue measured by microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 ;58:678–86.
22. Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
23. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14:143–9.
24. Naber KG, European Lomefloxacin Prostatitis Study Group. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20:18–27
25. Wagenlehner FME, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 3:67–80.
26. Wagenlehner FM, Naber KG. Antimicrobial treatment of prostatitis. Expert review of anti-infective therapy. 2003 Aug;1(2):275–82.
27. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology*. 2003 Sep;62(3):537–41.
28. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 Weeks in the Treatment of Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Randomized Trial with a 1 Year Follow-up. *Scand J Infect Dis*. 2003

Jan 92;35(1):34–9.

29. Wagenlehner FM, Kees F, Weidner W, Wagenlehner C, Naber KG. Concentrations of moxifloxacin in plasma and urine, and penetration into prostatic fluid and ejaculate, following single oral administration of 400 mg to healthy volunteers. *Int. J. of Antimicrobial Agents* 2008; 31:21-6
30. Dabhoiwala NF, Bye A, Claridge M. A study of concentrations of trimethoprim-sulphamethoxazole in the human prostate gland. *Br J Urol.* 1976;48(1):77–81.
31. Reeves DS, Wilkinson PJ. The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulphonamide combinations, including penetration into body tissues. *Infection.* 1979;7 Suppl 4:S330–41.
32. Stevens RC, Laizure SC, Williams CL, Stein DS. Pharmacokinetics and adverse effects of 20 mg/kg/day trimethoprim and 100-mg/kg/day sulfamethoxazole in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Sep;35(9):1884–90.
33. Seppanen J, Ylitalo P, Julkunen R, Raisanen S, Masar SE. Pharmacokinetics and clinical experiences of the combination sulfadiazine-trimethoprim in the short-term treatment of acute urinary tract infections. *Ann Clin Res.* 1980;(25):39–45.
34. Madsen PO, Kjaer TB, Baumueller A. Prostatic tissue and fluid concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole. *Urology.* 1976 ;8:129–32.
35. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1986;48:48–53.
36. Jeppesen N, Frimodt-Moller C. Serum concentrations and penetration into prostate of mecillinam and ampicillin. *Curr Med Res Opin.* 1984;9(3):213–8.
37. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug-Resistant Gram-Negative Prostatitis? *Clinical Infectious Diseases.* 2013 Oct 28.
38. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D et al. Ertapenem intraveineux ou sous-cutane pour le traitement des infections urinaires a enterobacterie secretrice de BLSE. *Medecine et Maladies Infectieuses.*; 2012 Sep 1;42(9):440–3.
39. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, et al. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology.* 2009 ;74:119–23.
40. Boyer M, Bignon A, Dessein R, Faure K, Guery B, Kipnis E. Cefoxitine et BLSE. *Medecine et Maladies Infectieuses.* 2012;42(3):126–8
41. Bruyere F, D'Arcier BF. Retention aigue d'urine sur prostatite aigue : sonde vesicale ou

catheter suspubien? Progres en Urologie - FMC. 2009;19(4):F123-5.

VI - INFECTIONS URINAIRES GRAVIDIQUES

Les infections urinaires (IU) gravidiques représentent un motif fréquent de consultation et de prescription des antibiotiques chez la femme enceinte.

1. Facteurs favorisant des IU

Les modifications physiologiques au cours de la grossesse peuvent favoriser la survenue d'infections urinaires

- Modifications anatomiques : le développement utérin entraîne d'une part une compression du bas appareil urinaire et d'autre part une ascension du trigone de la vessie avec déplacement des orifices urétéraux favorisant le reflux vésico-urétéral. De même, le développement de la veine ovarienne droite qui croise l'uretère droit et la dextrorotation utérine provoquent une compression préférentielle de ce dernier [1].

- Imprégnation hormonale : la progestérone a une action relaxante sur les fibres lisses et son augmentation au cours de la grossesse entraîne une atonie et dilatation pyélo-calicielle et urétérale favorisant la stase des urines et le reflux vésico-urétéral.

- Modification dans la composition des urines : l'augmentation de la concentration du glucose et des acides aminés et la baisse du pH urinaire favorise la pullulation microbienne.

2. Bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse

La bactériurie asymptomatique (BA) est définie par la présence sur deux cultures réalisées à une ou deux semaines d'intervalle d'une même bactérie à un seuil $\geq 10^5$ UFC/ml. La fréquence de la BA au cours de la grossesse est plus élevée qu'en dehors de celle-ci en raison des modifications physiologiques et anatomiques liées à la grossesse. La BA au cours de la grossesse a une prévalence de 2 à 10%. Un pic d'incidence est retrouvé entre la 9^e et la 17^e semaine d'aménorrhée. Sur le plan maternel la principale complication est la pyélonéphrite aigüe gravidique survenant dans 30% des cas. Sur le plan fœtal, la BA peut être responsable d'un accouchement prématuré ou d'un faible poids de naissance dont la fréquence est diversement appréciée par les auteurs [2].

2.1. Conséquences maternelles et fœtales:

La principale complication de la BA est la pyélonéphrite aigüe (PNA). Dans ces cas, 66% des patientes avaient une BA. En cas de cystite, 33% avaient une BA. En absence de traitement, 30% environ des colonisations urinaires au cours de la grossesse se compliquent d'une PNA. Ce risque chute à environ 2% des cas lorsque la BA est traitée. Le traitement de la BA réduit également le risque d'accouchement prématuré de 40%, mais ces études sont de faible niveau de preuve et la BA reste un des facteurs intervenant dans la physiopathologie complexe des accouchements prématurés [3, 4].

En revanche, et concernant le faible poids de naissance, les données restent controversées et la BA

ne constitue qu'un marqueur socio-économique du terrain sur lequel surviennent ces bactériuries.

2.2. Germes en cause

Les germes en cause des BA ne diffèrent pas de ceux de la femme non enceinte.

Les entérobactéries sont les plus fréquentes. *E. coli* est retrouvée dans 60 à 90% des cas, *Klebsiella spp* et *Enterobacter* dans 5 à 15% des cas, *Proteus mirabilis* ainsi que le Streptocoque du groupe B dans 1 à 10% des cas. *Staphylococcus saprophyticus* est retrouvé également dans 1 à 10% des cas [5].

2.3. Dépistage de la BA gravidique: Comment et quand ?

Le dépistage de la BA se fait par la recherche de leucocytes et de nitrites sur bandelettes urinaires ou par l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) [6].

-Dépistage par la BU: La BU combinant leucocytes et nitrites reste assez spécifique (65- 85%) avec une bonne sensibilité (88 à 92%) [6].

La recherche de leucocytes et de nitrites par les BU constitue le moyen de dépistage de la BA chez les femmes enceintes sans facteurs de risque d'infection urinaire.

Le risque de bactériurie augmente avec l'âge gestationnel passant de 0,8% à 12 semaines d'aménorrhée à 1,93% en fin de grossesse. Ce risque étant maximum entre la 9^{ème} et la 17^{ème} semaine, Il est donc recommandé de réaliser le dépistage de la BA gravidique par BU à partir du 4^{ème} mois de grossesse et de le refaire à chaque consultation prénatale en dehors de facteurs de risque d'IU gravidique [7].

En cas de positivité de la BU, un ECBU doit être réalisé pour confirmer la BA.

Il est recommandé de dépister la BA gravidique par bandelette urinaire à partir du 4^{ème} mois de grossesse en l'absence de facteurs de risque d'IU gravidique [B-2]

- **L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)** : il nécessite le prélèvement de deux échantillons récoltés à mi-jet, avec une concentration bactérienne d'au moins 10⁵ CFU/ml et une seule souche bactérienne [8]. Cependant, en pratique clinique et pour des raisons de faisabilité, une seule culture d'urines est pratiquée.

Chez les patientes à risque (uropathie organique ou fonctionnelle sous jacente, antécédents d'infection urinaire, diabète), un ECBU est recommandé pour le dépistage de la BA dès la 1^{ère} consultation de la grossesse et doit être réalisé mensuellement à chaque consultation [7].

Chez les femmes à risque d'IU, le dépistage de la BA gravidique doit se faire par un ECBU, à partir de la 1^{ère} consultation de grossesse [B-2]

2.4. Traitement antibiotique de la BA gravidique

Les différents consensus internationaux recommandent de traiter toute BA gravidique. Dans cette situation, l'antibiothérapie sera guidée par l'antibiogramme. Le choix s'oriente vers l'antibiotique ayant la meilleure tolérance maternelle et fœtale, le spectre le plus étroit. Il doit également tenir compte de la disponibilité et du coût du traitement à prescrire.

La BA gravidique nécessite un traitement antibiotique qui ne doit pas être probabiliste [C-3]

Les bêtalactamines n'ont pas d'effet tératogène et peuvent être utilisées tout au long de la grossesse. L'amoxicilline est à privilégier en raison de son spectre plus étroit et d'un impact moindre sur le microbiote intestinal.

L'association amoxicilline-acide clavulanique peut être prescrite. Elle est à éviter dans la mesure du possible en cas de rupture prématurée des membranes ou de prématurité, devant le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante en période néonatale [9].

Le pivmecillinam a montré son efficacité et peut être utilisé pendant toute la grossesse. Il fait partie des antibiotiques recommandés de première intention dans les pays Scandinaves en raison d'un taux de résistance très faible, d'un faible impact sur le microbiote intestinal, d'une excellente tolérance, quoi que certaines études ont montré une augmentation de la fréquence des vomissements pour un traitement de 7 jours avec des femmes plus susceptibles d'arrêter le traitement [10].

Les céphalosporines orales de 3^{ème} génération sont à réserver aux infections symptomatiques. Néanmoins, le céfixime pourra être utilisé pour traiter une BA en cas d'allergie à la pénicilline et non aux céphalosporines ou de phénotype particulier de résistance.

La fosfomycine trométamol : cette molécule était largement prescrite au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de la grossesse, et depuis son utilisation au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, malgré le faible effectif des séries publiées, un traitement monodose est actuellement validé quel que soit le terme de la grossesse [11]. Le taux d'éradication bactérienne à long terme varie de 77% à 95% selon les études. La tolérance de cette molécule est excellente et aucun effet malformatif, foetotoxique ou néonatale n'a été rapporté. De plus, elle a un faible impact sur le microbiote intestinal.

La nitrofurantoïne : Le recul d'utilisation de la nitrofurantoïne au cours de la grossesse est important et il n'a pas été rapporté d'effet malformatif au cours de l'organogenèse. Elle est donc autorisée pendant toute la durée de la grossesse en dehors de rares cas de déficit en G6PD pour lesquels des complications très rares mais sévères ont été décrites. Toutefois son utilisation ne

sera envisagée qu'après avoir écarté les autres options disponibles [12]

Dans le cas d'un traitement d'un jour comparé à un traitement de 7 jours par nitrofurantoïne, la colonisation était plus persistante avec le traitement court (RR 1,76, IC à 95 % 1,29 à 2,40), mais aucune différence significative n'a été observée en termes d'infection symptomatique à deux semaines, ni d'accouchement prématuré [13]. Ainsi, un traitement court d'un jour par nitrofurantoïne est insuffisant pour éradiquer la BA et il est recommandé un traitement de 7 jours [14].

Les Fluoroquinolones : Plusieurs femmes enceintes ont été exposées aux fluoroquinolones et il n'a pas été démontré une augmentation du risque malformatif ni de toxicité fœtale par rapport à la population générale.

Compte tenu de ces résultats, en cas de nécessité d'une fluoroquinolone, l'utilisation de la ciprofloxacine sera privilégiée au cours de grossesse dans le cadre du traitement d'une IU, quel que soit le terme gestationnel vu que cette molécule a été la plus utilisée au cours de la grossesse [15].

Le Sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP) ou cotrimoxazole : Le cotrimoxazole **doit être évité au cours du 1^{er} trimestre de grossesse** en raison du risque d'anomalie congénitale. Cette molécule peut être administrée au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse. Le risque de survenue d'ictère néonatale a été rapporté si elle est utilisée une semaine avant l'accouchement [15]. Une supplémentation maternelle en acide folique est souhaitable, associée à un suivi échographique rapproché de l'enfant.

Pour toutes ces molécules Il n'est pas démontré que les traitements en prise unique ou de durée courte soient aussi efficaces que les traitements prolongés, à l'exception du traitement par fosfomycine-trométamol en monodose. [16]

2.5. Choix du traitement

Hierarchie	Antibiotique	Posologie	Durée
1 ^{ère} intention	Amoxicilline	1g x 3/j	7 jours
2 ^{ème} intention	Pivmecillinam	400mg x2/j	7 jours
3 ^{ème} intention	Fosfomycine trometamol	3g	1jour
4 ^{ème} intention	Nitrofurantoïne	100 mg x 3/j	7 jours
	Cotrimoxazole SMX-TMP (400/80) (éviter lors des 2 1ers mois)	2cp x 2/j	7 jours
	Amoxicilline-acide clavulanique	1g x 3/j	7 jours
	Cefixime	200 mg x 2/j	7 jours

3. CYSTITES AIGUES GRAVIDIQUES

L'incidence exacte des cystites aiguës chez la femme enceinte est inconnue. Elle se situerait entre 1 et 2% [17]. Cette fréquence est similaire à celle des cystites aiguës survenant chez la femme sexuellement active en dehors de la grossesse. En Tunisie, cette incidence est inconnue.

3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est évoqué devant la présence de signes cliniques / brûlures mictionnelles, mictions impérieuses, pollakiurie, dysurie. Une hématurie macroscopique est possible. Ces signes sont d'apparition plus ou moins brutale. La fièvre et les douleurs lombaires (évocatrices d'une PNA) sont absentes. Le diagnostic clinique doit s'assurer de l'absence de PNA de présentation fruste (fébricule, lombalgies sourdes).

3.2. Examens complémentaires

Le diagnostic bactériologique nécessite la réalisation d'un ECBU avec antibiogramme.

Le seuil de leucocyturie considéré comme significatif s'il est $\geq 10^4$ UFC/ml

Le seuil de bactériurie considéré comme significatif dépend de la souche bactérienne :

- pour *E. coli* et *Staphylococcus saprophyticus*, le seuil est $\geq 10^3$ UFC/ml
- pour les autres entérobactéries, les entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*, le seuil est $\geq 10^4$ UFC/ml.

Le diagnostic de cystite aigue gravidique est évoqué sur l'association de signes cliniques, confirmé par un ECBU positif avec leucocyturie et bactériurie significatives [C-4].

La BU peut aider à la prise en charge de la patiente avec suspicion de cystite gravidique mais un ECBU est nécessaire au diagnostic [accord professionnel]

3.3. Traitement antibiotique

Parmi les antibiotiques proposés ici, les données de la littérature ne montrent pas de supériorité d'une molécule par rapport aux autres. En particulier, la Cochrane Library a publié en 2011 une méta-analyse de 10 études pour un total de 1125 femmes enceintes souffrant de cystite et de PNA gravidiques [18]. Tous les schémas thérapeutiques rapportés dans la littérature sont efficaces. Les choix sont donc hiérarchisés en fonction de critères de tolérance incluant l'impact sur le microbiote intestinal.

3.4. Traitement probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste de la cystite aigue gravidique doit être débutée sans attendre les résultats de l'antibiogramme, en raison des conséquences materno-fœtales de l'infection et du risque d'évolution vers une PNA [C-4].

Un traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme dans la cystite gravidique [C-4]

3.5. Antibiotiques non recommandés

Chez la femme enceinte, un taux de résistance < 10% (au lieu de 20% dans les cystites simples) est requis pour proposer un antibiotique en traitement probabiliste de la cystite gravidique, du fait du risque évolutif vers la PNA. L'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, le TMP-SMX ne sont pas recommandés en traitement probabiliste en raison des niveaux de résistance acquise de *E. coli* vis-à-vis de ces molécules.

3.6. Antibiotiques recommandés

Fosfomycine-trométamol

La fosfomycine-trométamol est efficace dans le traitement de la cystite gravidique. Sa tolérance materno fœtale est excellente. Aucun effet malformatif, foetotoxique, ou néonatal n'a été rapporté. Comparée au ceftibutène (400 mg/jour x 3 jours) chez 41 patientes avec cystite gravidique, une dose unique de fosfomycine-trométamol (3g) a permis l'éradication microbiologique dans 65% des cas (contre 90% dans le groupe ceftibutène, différence non significative). La tolérance maternelle était satisfaisante dans les deux groupes [19].

Usta et al ont comparé 3 stratégies de traitement de la cystite gravidique : fosfomycine-trométamol en dose unique, amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 jours, et céfuroxime-axétil pendant 5 jours, chaque groupe comportant 30 patientes. L'efficacité clinique était comparable entre les trois groupes (78,6%, 77,8% et 86,2%), de même que l'éradication microbiologique (82,1%, 81,5% et 89,7%) $p > 0,05$. En revanche, l'observance était meilleure dans le groupe traité par fosfomycine-trométamol (100%) que dans les deux autres groupes (77,8% et 82,8%, $p < 0,05$) [20].

Les données générales concernant la fosfomycine-trométamol montrent un taux de résistance particulièrement faible à la molécule (y compris pour les EBLSE), un effet mineur sur le microbiote intestinal, et une absence de toxicité fœtale.

La méta-analyse de Cochrane Library de 2011 ne montre pas d'infériorité de la fosfomycine-trométamol en dose unique par rapport aux différents comparateurs en traitement long [18]. Privilégier un traitement par fosfomycine-trométamol permet aussi de simplifier les prises en charge. En effet, en raison de la faible prévalence de souches de *E. coli* résistantes, un faible pourcentage de patientes nécessiteront une adaptation du schéma thérapeutique après les résultats de l'ECBU initial (par exemple en cas de cystite à *S. saprophyticus*). Le traitement probabiliste par fosfomycine-trométamol sera donc de facto le traitement définitif pour la majorité des patientes. La fosfomycine-trométamol reste l'antibiotique de première intention même en cas de cystites récidivantes.

Céfixime

Le Céfixime est la seule C3G par voie orale recommandée dans cette indication. Il est utilisable pendant toute la durée de la grossesse. Cette recommandation ne repose pas sur des études réalisées chez la femme enceinte, mais est extrapolée de la population générale où l'efficacité du céfixime a été démontrée. Le céfixime présente cependant plusieurs inconvénients écologiques : son impact sur le microbiote intestinal maternel n'est pas négligeable, un traitement par céfixime peut favoriser la survenue d'une colite pseudomembraneuse à *C. difficile*, et augmente le risque de sélection d'EBLSE.

Pivmécillinam (SELEXID 200 mg)

Comme expliqué plus haut, le pivmécillinam est un antibiotique largement utilisé au cours de la grossesse dans les pays scandinaves. La molécule est très bien tolérée, avec un risque d'accident grave (anaphylactique) particulièrement faible. Cependant, il n'y a pas d'études tunisiennes concernant cette molécule chez la femme enceinte.

Fluoroquinolones

Cette classe, en particulier la ciprofloxacine, est intéressante en traitement probabiliste de la cystite gravidique, toujours en cas de nécessité chez la femme enceinte. En revanche, les fluoroquinolones font partie des « antibiotiques critiques », du fait d'un impact non négligeable sur le microbiote intestinal, y compris comme facteur de risque de colonisation/infection ultérieure à EBLSE avec un risque de transmission materno-fœtale. En plus, l'augmentation alarmante de la résistance ces dernières années, nous contraint à une utilisation très limitée des fluoroquinolones pour cette indication et surtout en traitement probabiliste [**Accord professionnel**]

Nitrofurantoïne

les études sur la nitrofurantoïne dans la cystite gravidique manquent. Les données d'efficacité sont extrapolées à partir des études dans la population générale, et de l'importante série ayant validé la nitrofurantoïne dans le traitement des BA gravidiques, avec un bénéfice net d'un traitement de 7 jours par rapport au traitement d'une journée [13].

La nitrofurantoïne présente un intérêt particulier dans le traitement probabiliste lorsqu'on suspecte une cystite à EBLSE. Elle fait partie des molécules à faible impact sur le microbiote.

Le risque d'effet indésirable maternel est le même que dans la population générale (risque très faible d'incident toxique grave), la tolérance fœtale est très satisfaisante.

Traitement probabiliste en pratique

1^{er} choix : Fosfomycine-trométamol monodose

2^{ème} choix : Pivmécillinam

3^{ème} choix : Nitrofurantoïne

4^{ème} choix : Céfixime

L'antibiothérapie doit être adaptée à 48 h, en fonction des résultats de l'antibiogramme. Lorsque un changement est nécessaire, la hiérarchie est la même que pour la BA.

Traitement de relais après antibiogramme

1^{er} choix : Amoxicilline **1g x 3/j pendant 7 jours**

2^{ème} choix : fosfomycine-trométamol monodose 3 gr

3^{ème} choix : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (80/400) 2cp x2/j pendant 7 jours

(à éviter au 1^{er} trimestre de la grossesse)

4^{ème} choix (hiérarchie selon impact écologique)

- Nitrofurantoïne (traitements itératifs contre-indiqués) 100 mg x3 /j pendant 7 jours

- Amoxicilline-acide clavulanique 1grx3/j pendant 7 jours

- Céfixime 200 mgx2/j pendant 7 jours

3.7. Durée de traitement et suivi

La durée de traitement n'est pas consensuelle. Comme dans les colonisations urinaires gravidiques, un traitement de 7 jours peut être recommandé, sauf pour la fosfomycine-trométamol (monodose). Un ECBU 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est recommandé, suivi d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

Dans la cystite aiguë gravidique, un traitement de 7 jours est recommandé, sauf pour la fosfomycine-trométamol (monodose) [B-2].

4. Pyélonéphrite aiguë gravidique sans signes de gravité

4.1. Diagnostic :

La PNA gravidique siège le plus souvent à droite. Face à une suspicion de PNA gravidique, l'ECBU doit être effectué en urgence. Les seuils de leucocyturie et de bactériurie sont les mêmes que dans la cystite gravidique. L'intérêt de réaliser des hémocultures systématiques dans les PNA gravidiques sans signe de gravité est débattu. Une bactériémie est constatée chez environ 15 à 20% des femmes enceintes ayant une PNA [21], soit une incidence comparable à celle observée pour les autres formes de PNA. Une série rétrospective de 194 cas de PNA relevant d'une hospitalisation dont 37 cas de PNA gravidiques a conclu à l'absence d'impact du résultat des hémocultures sur la prise en charge [22]. Une autre série rétrospective de 158 cas de PNA féminines à risque de complication dont seulement 5 cas de PNA gravidiques a abouti à la même conclusion [23].

L'échographie des voies urinaires est recommandée. Elle doit être réalisée dans les 24 heures en cas de signes de gravité ou PNA hyperalgique. Elle doit être interprétée en prenant en compte la dilatation physiologique des cavités pyélo-calicielles au cours de la grossesse. En cas de doute sur un obstacle, un avis urologique est recommandé pour poser l'indication de drainage chirurgical ou interventionnel en urgence.

Un avis obstétrical doit être systématique, quel que soit le terme de la grossesse.

4.2. Traitement

- Traitement ambulatoire ou hospitalisation ?

L'hospitalisation initiale est usuelle. En cas d'hospitalisation initiale, le retour à domicile est le plus souvent possible après 48-72 heures de surveillance dans les PNA sans signes de gravité, sous réserve de disposer du résultat de l'ECBU, et d'une évolution favorable.

Un traitement ambulatoire pourrait être envisageable après une évaluation en milieu hospitalier si toutes les conditions suivantes sont réunies [**Accord professionnel**]

- bonne tolérance clinique
- PNA non-hyperalgique
- absence de vomissements
- examen obstétrical normal
- contexte se prêtant à une surveillance à domicile
- absence d'autres facteurs de risque de complication/ immunodépression, infections urinaires récurrentes, malformations urologiques connues...

4.3. Antibiothérapie

4.3.1. Antibiothérapie probabiliste

Le traitement doit être débuté en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend de la présence ou non de signes de gravité, et, dans les PNA graves, des facteurs de risque d'infection par une EBLSE. Il est proche de celui des PNA de la femme hors situation de grossesse.

- Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) par voie injectable (céfotaxime, ceftriaxone), en raison de leur spectre (efficace sur la plupart des entérobactéries communautaires responsables de PNA) et de leur excellente tolérance. Aztreonam, non commercialisé en Tunisie, peut également être utilisé pour les mêmes raisons [24, 25].
- L'utilisation des fluoroquinolones (FQ) a été associée à une anomalie du développement du cartilage chez le fœtus a été décrite chez l'animal dans des modèles expérimentaux. Cependant, cette constatation n'a pas été prouvée dans les études humaines [26]. En effet, dans la plus large série décrite [27], une comparaison entre 200 femmes enceintes exposées aux FQ et 200 femmes

enceintes exposées à des antimicrobiens non tératogènes et non foeto-toxique a été faite. Les femmes des 2 groupes étaient appariées selon l'indication, la durée de traitement et le trimestre de la grossesse. Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes de femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse, en terme de taux de malformations congénitales majeures. Une méta-analyse, faite dans le but d'évaluer le risque de malformation, de mortalité à la naissance, de prématurité et de faible poids de naissance, en cas d'exposition aux FQ durant le 1^{er} trimestre de grossesse, ne trouve pas d'association à un risque accru de ces risques [28]

432. Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48h après réception de l'antibiogramme est indispensable, afin de ne pas prolonger inutilement une antibiothérapie à large spectre si des alternatives à spectre plus étroit sont possibles [**Accord professionnel**].

Les antibiotiques recommandés sont les mêmes que pour les pyélonéphrites en population générale sauf pour : TMP-SMX qui est à éviter les 2 premiers mois de la grossesse, et les fluoroquinolones à utiliser en dernière intention.

Recommandations pratiques [C-4, forte recommandation]

Traitement antibiotique probabiliste : [C-4, forte recommandation]

- **Première intention : céfotaxime ou ceftriaxone**
- **En cas d'allergie aux C3G : ciprofloxacine (en l'absence de traitement par quinolones dans les 6 derniers mois)**

Après résultats d'antibiogramme(par ordre d'avantage en cas de souche sensible),

- **amoxicilline**
- **amoxicilline + acide clavulanique,**
- **céfixime,**
- **SMX-TMP (à éviter les 2 premiers mois de la grossesse)**
- **ciprofloxacine**

En cas de PNA à EBLSE : Parmi les carbapénèmes, seul l'imipénème est proposé.

Durée de traitement et suivi : En l'absence d'étude clinique évaluant des traitements plus courts, la durée totale du traitement est habituellement de 10-14 jours [**Accord professionnel**]

Une surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable, en particulier à 48-72 h de traitement. Une récurrence de PNA est observée chez environ 20% des femmes avant l'accouchement [21]. Il est conseillé de réaliser un ECBU de contrôle 8-10 jours après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement [**Accord professionnel**].

7. Pyélonéphrite aigue gravidique grave

La PNA gravidique grave est définie par la survenue d'une pyélonéphrite aigue au cours de la grossesse avec des signes de gravité. Ces derniers sont les mêmes que dans la population générale.

7.1. Antibiothérapie probabiliste

Le traitement est le même que celui des PNA graves survenant hors de la grossesse. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend de la présence ou non de facteurs de risque d'infection par une EBLSE.

Les aminosides gardent une place considérable dans le traitement des IU graves (voir traitement des pyélonéphrites graves)

La concentration sérique au pic des aminosides est plus faible chez la femme enceinte qu'en dehors de la grossesse et ceci en raison de l'augmentation du volume de distribution au cours de la grossesse, et du raccourcissement de la demi-vie des aminosides. Ces derniers traversent le placenta en induisant une toxicité rénale et cochléo-vestibulaire chez le fœtus, en particulier au cours du 1^{er} trimestre. Ainsi, les aminosides doivent être évités au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse [29]. Des études expérimentales chez l'animal utilisant la gentamycine n'ont pas montré de toxicité fœtale [30]. L'utilisation de doses d'aminosides à des intervalles prolongés a été soutenue par plusieurs études de la littérature [31]

Malgré la toxicité des aminosides, de courtes durées d'aminosides sont autorisées chez la femme enceinte avec une surveillance rapprochée, en particulier si le bénéfice l'emporte sur le risque.

Une bithérapie comportant un aminoside à la phase initiale est indiquée dans les mêmes situations que dans les pyélonéphrites aiguës graves en dehors de la grossesse.

Antibiothérapie de 1^{ère} intention en cas PNA gravidique grave

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine [C-4]

En cas de FR d'IU à EBLSE : Imipénème + amikacine,

Si allergie aux C3G : Aztréonam + amikacine

Ou en dernier choix Ciprofloxacine + amikacine

7.2. Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48h est indispensable, en adaptant le traitement avec le profil de sensibilité de la bactérie [**Accord professionnel**]

La durée totale du traitement et le suivi sont les mêmes que pour la pyélonéphrite gravidique non grave.

Tableau IX : Les antibiotiques utilisés dans les IU de la femme enceinte [29]

Famille d'antibiotiques	Classification des AB selon FDA au cours de la grossesse	Remarques
Bêtalactamines		
- Pénicillines A et M	B	Ils sont utilisés en toute sécurité
- Uréido-pénicillines	B	Ceftriaxone doit être utilisée avec prudence en fin de grossesse (risque de kernicterus)
- Bêtalactamine/ IBL	B	Ils doivent être utilisés si CI aux C3G
- Céphalosporines (C1G, C3G)	B	Seule l'imipénème est proposée
- Céphamycine	C	
- Carbapénèmes (Imipénème, Ertapénème, Méropénème,..)	B	
- Aztreonam	B	Indiqué si allergie sévère aux bêtalactamines
- Aminosides	D	A éviter au cours du 1 ^{er} trimestre La streptomycine est contre-indiquée
- Fluoroquinolones	C	Ils sont à éviter. Seule la ciprofloxacine est proposée (plus tolérée). A utiliser en cas d'absence d'alternative thérapeutique
- Colimycine	C	A utiliser avec précaution avec un monitoring des effets indésirables
- Sulfamethoxazole-Trimethoprime	C	Cotrimoxazole est à éviter au 1 ^{er} trimestre de grossesse

A-Etudes contrôlées chez l'homme ne montrant pas d'effets indésirables chez la femme enceinte. **B**- pas d'effets indésirables observés dans des études contrôlées chez la femme enceinte avec effets indésirables chez les animaux ou en absence d'effets indésirables chez ces derniers en dehors d'études contrôlées en cas de grossesse. **C**- peu de données chez l'homme avec des effets indésirables chez l'animal ou pas de données ni chez l'homme ni l'animal. **D**- effets indésirables prouvés chez la femme enceinte ; les bénéfices d'utilisation de la molécule dépasse les risques associés.

Références:

- 1- Mauroy B, Beuscart C, Biserte J, Colombeau P, Cortesse A, Delmas V, Fendler JP, Mangin P, Mouton Y, Tostain J. Urinary infections in pregnant women. *Prog Urol*. 1996;6(4):607-22.
- 2- Règles de prescriptions des antibiotiques à visée urologique chez la femme enceinte. *Progrès en Urologie*. Vol. 19 - Décembre 2009 - N° 4.
- 3- Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339:313-20 ,
- 4- Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD000490
- 5- Gilstrap LC, Ramin SM . Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:581-91.
- 6- Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:439-50.
- 7- Haute autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *Argumentaire*, mai 2007 Nov : 1-147.
- 8- 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.
- 9- Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310–18.
- 10- Bint A, Bullock D, Reeves D, Wilkinson P. A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy. *Infection*. 1979;7:290–3.
- 11- <http://lecrat.fr/>
- 12- Règles de prescriptions des antibiotiques à visée urologique chez la femme enceinte. *Progrès en Urologie*. Vol. 19 - Décembre 2009 - N° 4.
- 13- Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2):339-45
- 14- Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9).
- 15- Recommandations de bonne pratique. Infections urinaires au cours de la grossesse. *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française* Décembre 2015.
- 16- Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD000491.
- 17- Haris Re, Gilstrap LC. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet gynecol*. 1981;57(5):578-80.

- 18- Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. COCHRANE Database Syst Rev. Chichester, UK : John Wiley and sons, Ltd ; 2011;CD002256.
- 19- Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;4:279-82.
- 20- Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011;114(3):229-33.
- 21- Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol*. 1981;57(4):409–13.
- 22- Thanassi M. Utility of urine and blood cultures in pyelonephritis. *Acad Emerg Med*. 1997 4(8):797–800.
- 23- Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis? *Journal of Infection*. Elsevier; 2006;53(4):235–40.
- 24- 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;172(1):129–33.
- 25- 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(2):249–53.
- 26- Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: Old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015;11(1):67–77
- 27- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.
- 28- Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren. The safety of quinolones- A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75-8.
- 29- Briggs GCFR. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore, MD : Williams and Wilkins, 2014.
- 30- Heikkila AM. Antibiotics in pregnancy-a prospective cohort study on the policy of antibiotics prescription. *Ann Med* 1993;5:467-71.
- 31- Ward K, Theiler RN. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2008;3:498-50.