



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/puro>



Généralités

General remarks

F. Bruyère*, G. Cariou, J.-P. Boiteux, A. Hoznek, J.-P. Mignard, L. Escaravage, L. Bernard, A. Sotto, C.-J. Soussy, P. Coloby et le CIAFU

CHU Bretonneau, 2 boulevard Tonnelé, 37044 Tours cedex, France

MOTS CLÉS

Bactériurie
Culture bactérienne
Résistance
au traitement
Bactérien
Cyclique

Résumé

Les infections bactériennes urinaires de l'adulte sont fréquentes. Le but de ces recommandations vise à améliorer les pratiques. La prescription abusive d'antibiotiques provoque des résistances bactériennes. Les définitions de colonisation, bactériurie, leucocyturie sont précisées ainsi que la valeur d'un examen cytbactériologique ou d'une bandelette urinaire. Les principes de bon usage des antibiotiques dépendent de données bactériologiques, pharmacologiques, individuels et économiques qui sont discutées dans ces recommandations.

© 2008. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS (MeSH)

Bacteriuria
Bacterial culture
Drug resistance
Bacterial
Cycling

Summary

Urinary tract infections are frequent. The aim of these guidelines is to improve the management of urinary tract infections. Increasing antibiotic prescriptions may increase bacterial drug resistance. Asymptomatic bacteriuria, bacterial count, pyuria are defined and the clinical value of the bacterial culture and urinary dipstick test are discussed. The good antibiotic use depends on bacteriological, pharmaceutical, patient characteristics and economic findings which are precised in these guidelines.

© 2008. Elsevier Masson SAS. All right reserved.

* Auteur correspondant
Adresse e-mail : f.bruyere@chu-tours.fr (F. Bruyère)

Définitions

L'arbre urinaire est normalement stérile à l'exception de la partie distale de l'urètre.

Une **colonisation** correspond à la présence d'un (ou de plusieurs) micro-organisme dans l'arbre urinaire sans qu'il ne génère par lui-même de manifestations cliniques. Le concept de bactériurie asymptomatique est indissociable de celui de colonisation et correspond à la même entité sans le rattacher à une notion de seuil (ufc (unités formant colonies)/ml).

Le terme de colonisation est préférable à celui de bactériurie asymptomatique [1].

Une **infection urinaire** correspond à l'agression d'un tissu par un (ou plusieurs) micro-organisme, générant une réponse inflammatoire et des signes et symptômes de nature et d'intensité variables selon le terrain. Le terme de « infection de l'appareil urinaire » est donc plus approprié que le terme de « infection urinaire » consacré par l'usage.

Elle associe :

- au moins un des signes ou symptômes suivants : fièvre (> 38 °C), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlures mictionnelles ou douleur sus-pubienne, douleur lombaire, en l'absence d'autre cause infectieuse ou non ;
- à une uroculture positive.

La pertinence des données cliniques et biologiques est à apprécier en fonction des différentes situations.

Une infection urinaire est dite communautaire lorsqu'elle n'est pas acquise dans une structure de soins (selon l'ancienne définition des infections nosocomiales) ou lorsqu'elle n'est pas liée aux soins (selon la nouvelle définition des infections nosocomiales).

Physiopathologie

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

Les micro-organismes atteignent l'appareil urinaire par différentes voies : ascendante essentiellement, mais aussi hématogène, ou lymphatique.

Le mécanisme principal est la voie ascendante, spécialement pour les bactéries d'origine intestinale (i.e. *Escherichia coli* et autres entérobactéries)

La voie hématogène est plus rare et limitée à quelques rares microbes, tels que *Staphylococcus aureus*, *Candida spp* et *Mycobacterium tuberculosis*.

Toutes les espèces de bactéries ne sont pas identiques sur leur capacité d'induire l'infection. Cette capacité dépend de facteurs liés à l'hôte et de facteurs liés à la bactérie (virulence) :

- quand les défenses naturelles de l'organisme sont diminuées, il n'est pas nécessaire que la souche de microbes soit virulente pour déclencher l'infection ;
- certaines souches de bactéries, dans une même espèce,

possèdent des facteurs virulents permettant leur ascension à partir de la flore fécale, le milieu vaginal, ou l'espace péri-urétral, jusqu'à l'urètre et la vessie, ou moins fréquemment, jusqu'aux reins, induisant ainsi une inflammation systémique. Différents types de *E. coli* possèdent ces facteurs virulents.

Diagnostic bactériologique

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

Recueil

En théorie, la ponction sus-pubienne de l'urine intra vésicale fournit les prélèvements les plus représentatifs.

En pratique, un prélèvement dit à la volée en milieu de jet à un niveau de fiabilité acceptable, après toilette du méat urétral et des organes génitaux externes (décalottage chez l'homme, écartement des lèvres chez la femme, eau et savon associé éventuellement à un antiseptique)

D'autres méthodes de prélèvement (recueil par sondage urinaire chez les femmes incontinentes ou les porteurs de stomies urinaires, chez les hommes par étuis péniens), doivent être adaptées aux différentes situations cliniques.

La méthode de recueil, influant sur le niveau de contamination du prélèvement, doit être précisée, pour une meilleure interprétation des résultats.

Conditions de transport et de conservation

Des conditions adéquates de transport et de conservation sont encore plus importantes à respecter (rapidité : moins de 2 heures à température ambiante) si l'on veut éviter une contamination gênante pour l'interprétation de l'ECBU. La conservation des urines à 4 °C pendant 24 heures est une alternative sans influence sur la bactériurie.

Interprétation

Bactériurie

Les critères d'une bactériurie significative ont évolué avec le temps.

La limite de quantification des bactéries et des levures urinaires par la méthode usuelle est égale à 10^3 ufc/ml. Lors de la dernière conférence de consensus sur les infections nosocomiales (Paris, 27 novembre 2002), il a été établi en conséquence qu'une bactériurie est à prendre en considération si elle est $\geq 10^3$ ufc/ml sous respect strict des conditions de prélèvement, de transport et d'analyse des urines.

Selon un groupe de microbiologistes européens [2], le caractère pathogène d'un microorganisme et le seuil de bactériurie significative dépend du type de micro-organismes et de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires avec :

- des espèces considérées comme pathogènes même en petites quantités (10^3 ufc/ml) : *Escherichia coli* et *Staphylococcus saprophyticus* ;

- des espèces plutôt impliquées dans le cadre des infections urinaires nosocomiales, avec des facteurs anatomiques ou iatrogènes favorisants : *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp* et *Staphylococcus aureus* ;
- des espèces qui exigent, pour être considérées comme pathogènes, un niveau de bactériurie élevée ($\geq 10^5$ ufc/ml si possible associée à d'autres critères, cliniques ou inflammatoires) : Gram positif (*Streptococcus agalactiae*, les autres staphylocoques à coagulase négative), Gram négatif (*Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, autres *Pseudomonaceae*) ou les *Candida spp* ;
- des espèces considérées comme contaminantes et qui appartiennent habituellement à la flore uréthrale ou génitale de proximité : lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium spp*, bacilles diphtérimorphes (sauf *Corynebacterium urealyticum*). Leur isolement associé à la présence de cellules épithéliales urinaires à l'examen direct des urines signe de façon quasi-certaine une contamination à l'occasion du prélèvement. Seul leur isolement à partir d'une ponction d'urine utilisant un cathéter sus-pubien pourrait permettre d'évoquer leur rôle pathogène.

Leucocyturie

Le terme qualitatif de pyurie, du fait de son imprécision, doit être abandonné au profit d'une mesure quantitative des leucocytes (leucocyturie).

Chez un patient symptomatique sans sonde, l'association d'une bactériurie $\geq 10^3$ ufc/ml à une leucocyturie $\geq 10^4$ /ml est fortement évocatrice d'une infection (A-II).

Antibiogramme (interprétation et lecture)

L'antibiogramme rendu au clinicien a été interprété selon des critères stricts et reconnus (CA-SFM).

Cependant, pour optimiser l'efficacité clinique, il faut savoir lire cette interprétation pour utiliser la ou les meilleures molécules actives. Quelques exemples pratiques sont décrits ci-dessous pour des bactéries et/ou situations rencontrées en urologie :

- en présence d'un agent pathogène pour lequel l'antibiogramme signale sa résistance à l'acide nalidixique et sa sensibilité aux fluoroquinolones systémiques, il est recommandé de ne pas utiliser cette dernière classe d'antibiotiques (E-II) ;
- *Enterococcus spp.* exprime naturellement une résistance à bas niveau aux aminosides qui n'empêche pas la synergie avec les pénicillines. En cas de résistance à haut niveau (résistance acquise dépistée par un disque fortement chargé en aminoside), la synergie n'existe plus.

En présence d'un entérocoque signalé résistant à bas niveau aux aminosides, l'association amoxicilline + aminoside reste la référence car synergique (A-II).

Usage de la bandelette urinaire

L'intérêt essentiel du diagnostic par les bandelettes urinaires (leucocytes, nitrites) réside dans sa facilité de réalisation et dans sa valeur prédictive négative (VPN) (VPN > 95 %, sensibilité de 75 % et spécificité de 82 %) [3, 4].

Elle permet donc d'éliminer une infection sous réserve d'une activité leucocytes et nitrite négative avec moins de 5 % de faux négatifs.

L'utilisation de la bandelette chez le sujet âgé non sondé est une méthode fiable sous réserve du respect des conditions d'utilisation de la bandelette (B-II). Ces dernières doivent être aussi strictes que celles de l'ECBU.

Épidémiologie bactérienne

Le spectre des agents pathogènes est le même dans les infections non compliquées des voies urinaires basses et hautes.

L'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée, dans 75 à 90 % des cas, est *Escherichia coli*. Les autres espèces sont plus rarement rencontrées. C'est le cas pour *Proteus mirabilis* (environ 5 %), plus fréquent chez les sujets de plus de 50 ans, *Klebsiella spp* (3 à 4 %) et *Staphylococcus saprophyticus* (3 à 4 %) plus fréquent chez la femme jeune. Les entérocoques sont plus rares.

La sensibilité aux antibiotiques

Pour *Escherichia coli*, la résistance aux amino-pénicillines (ampicilline et amoxicilline) dépasse largement 40 % des souches et peut même atteindre 35 % pour l'association amoxicilline/acide clavulanique.

La résistance aux anciennes quinolones peut atteindre 10 % et se situe autour de 7 % pour les fluoroquinolones. Quinze à 35 % des souches sont résistantes au cotrimoxazole [5].

La fréquence de résistance est très basse pour la fosfomycine et les céphalosporines injectables de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone) : inférieure à 3 %, mais atteint presque 10 % pour le céfixime.

En ce qui concerne les aminosides, on observe environ 5 % de résistance à l'amikacine et 15 % à la gentamicine.

Pour *Proteus mirabilis*, naturellement résistant à la nitrofurantoïne, la résistance acquise est comprise entre 15 et 20 % pour les amino-pénicillines et le cotrimoxazole et reste inférieure à 5 % pour les autres antibiotiques [5].

Les résultats sont du même ordre pour *Klebsiella spp*, naturellement résistante aux amino-pénicillines sans inhibiteur.

Staphylococcus saprophyticus naturellement résistant au mécilinam, à l'acide nalidixique et à la fosfomycine montre des fréquences de résistance acquise inférieures à 5 % pour les autres antibiotiques actifs [5].

Ces données sont évolutives et nécessitent une mise à jour nationale et locale régulière.

Principes du traitement antibiotique des infections communautaires bactériennes de l'appareil urinaire de l'homme et de la femme adultes et de l'appareil génital de l'homme adulte

L'objectif du traitement des infections communautaires bactériennes de l'appareil urinaire de l'homme et de la femme adultes et de l'appareil génital de l'homme adulte est double :

- efficacité du traitement par l'éradication des germes et prévention des récidives ;
- prévention et diminution du développement des résistances aux antibiotiques.

Aucune nouvelle famille d'antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif n'a vu le jour depuis 1984. Cet état de fait va se prolonger encore plusieurs années. L'augmentation des phénomènes de résistances aux antibiotiques est une préoccupation majeure pour les médecins.

Pour répondre à ces deux objectifs, il faut insister sur l'importance du respect des règles « de bon usage des antibiotiques » :

Faire le bon choix de l'antibiotique sur des critères

Bactériologiques

Dépendant de la bactérie reconnue ou présumée responsable, dépendant de la sensibilité de la bactérie responsable. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste tient compte de l'épidémiologie bactérienne habituelle des infections communautaires de l'appareil urinaire de l'homme et de la femme adultes et de l'appareil génital de l'homme adulte (type de bactérie, sensibilité aux antibiotiques), de l'examen direct éventuel des urines en cas de prélèvement cytobactériologique urinaire, des données cliniques (existence de signes de gravité, infection dite compliquée ou non, site de l'infection).

Après identification du germe, le choix de l'antibiotique doit être adapté à l'antibiogramme en choisissant un antibiotique efficace et de spectre le plus étroit.

Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'antibiothérapie doit être efficace au site de l'infection, c'est-à-dire que sa concentration tissulaire doit être au moins égale à la CMI du germe visé. Cette condition dépend de plusieurs paramètres (absorption, diffusion, biotransformation, demi-vie sérique, élimination, concentration sérique) qui constituent la pharmacocinétique de l'antibiotique et influent sur la prescription.

Les concentrations tissulaires d'antibiotique au sein des organes ou tissus de l'appareil urinaire de l'homme et de la femme et de l'appareil génital de l'homme sont difficiles à évaluer, c'est pourquoi l'activité d'un antibiotique dans le traitement des infections de ces organes ou tissus est souvent évaluée sur sa concentration urinaire [6].

Par exemple l'excrétion urinaire des fluoroquinolones varie de façon importante entre les différentes molécules, avec un niveau haut pour la levofloxacin (84 %), la lomefloxacin (75 %) et l'ofloxacin (81 %), un niveau intermédiaire pour la ciprofloxacin (43 %), l'énoxacin (53 %), un niveau bas pour la norfloxacin (20 %), la pefloxacin (14 %) [6]. En revanche le taux de concentration tissulaire par rapport à la concentration plasmatique est meilleur pour la ciprofloxacin [7].

Individuels

Le choix d'un antibiotique doit prendre en compte le terrain (femme enceinte, sujet âgé, insuffisance rénale ou hépatique, allergie ou intolérance).

Toxicologiques

À efficacité identique, toujours choisir l'antibiotique le moins toxique et surveiller cette toxicité potentielle par les moyens appropriés.

Économiques

À efficacité et tolérance égales, donner la préférence à l'antibiotique le moins coûteux.

Utiliser une dose suffisante

Utiliser une dose suffisante : permettant d'atteindre la concentration tissulaire nécessaire et pour atteindre la MPC (mutant prévention concentration) pour prévenir l'émergence de bactéries résistantes [8].

Monothérapie ou bithérapie

La monothérapie doit rester la règle.

L'association d'antibiotiques a plusieurs buts : obtenir un effet synergique, augmenter la vitesse de bactéricidie, élargir le spectre antibactérien en cas d'infection non documentée ou polybactérienne, diminuer l'émergence de souches résistantes, lorsque la monothérapie ne permet pas d'atteindre un niveau de concentration suffisante pour prévenir cette émergence. L'indication dépend du germe isolé, du site de l'infection, de l'antibiotique, de l'existence de facteurs de risque, de signes de gravité ou de complication.

Utiliser la voie d'administration appropriée

La voie d'administration doit être adaptée à la biodisponibilité de la molécule (ou des molécules) utilisée(s) et à l'état clinique du patient (ex : état de choc, vomissements...).

Respecter les durées de traitement

La tendance actuelle est le raccourcissement des durées de traitement pour réduire la sélection de bactéries multirésistantes. Il faut aussi vérifier que le traitement prescrit a bien été suivi par le patient

Varier les choix d'antibiotiques

Le *cycling* des antibiotiques consiste à substituer périodiquement un antibiotique à un autre dans le but de réduire le développement des souches résistantes. Il n'existe pas d'argument suffisant pour recommander actuellement cette pratique.

La diversification maîtrisée ou contrôlée par les recommandations de bon usage et guidée par le laboratoire de microbiologie, notamment lors de l'apparition d'une résistance bactérienne, pourrait être un facteur capable de limiter l'évolution vers la résistance bactérienne.

Diminuer la consommation d'antibiotique

- En respectant les indications et la durée utile de l'administration des antibiotiques.
- En ne traitant pas les bactériuries asymptomatiques (sauf dans certaines situations et par exemple pour une femme enceinte, avant un geste diagnostique ou thérapeutique concernant l'appareil urinaire).
- En utilisant les stratégies de traitement court (*cf.* ci-après) des infections urinaires non compliquées.

Références

1. Conférence de consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l'Association Française d'Urologie (AFU). Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. *Med Mal Infect* 2003;33:218-44.
2. Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis : a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:173-8.
3. Tissot E, Woronoff-Lemsi MC, Cornette C, Plesiat P, Jacquet M, Capellier G. Cost-effectiveness of urinary dipsticks to screen asymptomatic catheter-associated urinary infections in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001;27:1842-7.
4. Kaye D. Dipsticks for diagnosis of urinary tract infection in the nursing home. *JAMA* 1995;274:868.
5. ONERBA. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). *Med Mal Infect* 2005;35:155-69.
6. 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. European Association of Urology 2006. <http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>.
7. Park H, Lee T, Chang S, Woo Y. Simultaneous concentration of Levofloxacin and ciprofloxacin concentrations in serum and prostatic tissue. 20 th international Congress of Chemotherapy ; Sydney, Australie 1997 : abstract 3291 .
8. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants : a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33:S147-56.