

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g, E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Leconte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ, L. Lemaitre^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u, M. Etienne^{a,*}

^a Maladies infectieuses, groupe de recherche sur l'adaptation microbienne (EA2656), université de Normandie, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France

^b Infection Control Program, Geneva University Hospitals, Switzerland

^c Immunologie clinique et maladies infectieuses, centre hospitalier Henri-Mondor, 94000 Créteil, France

^d Cabinet de médecine générale, 95510 Vetheuil, France

^e Service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, université Paris Diderot, AP-HP, 75019 Paris, France

^f Urologie, CHU de Tours, 37000 Tours, France

^g Urologie, centre hospitalier Diaconesses, 75012 Paris, France

^h Gynécologie, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

ⁱ Néonatalogie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

^j Maladies infectieuses, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Switzerland

^k Centre de référence sur les agents tératogènes, hôpital Armand-Trousseau, Groupe hospitalier Est, AP-HP, 75012 Paris, France

^l Maladies infectieuses, CHRU de Lille, 59000, France

^m Réanimation, CHU de Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

ⁿ Clinique de médecine gériatrique, CHU de Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche, France

^o Radiologie, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^p Microbiologie, université Paris Descartes, CHU de Cochin, 75014 Paris, France

^q Maladies infectieuses, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^r Maladies infectieuses, hôpital universitaire Carémieu, 30000 Nîmes, France

^s Gynécologie-obstétrique, CHRU Lille, 59000 Lille, France

^t Gériatrie, hôpital Paul-Brousse, 94800 Villejuif, France

^u Microbiologie, hôpital Inter-armées Begin, 94160 Saint-Mandé, France

Available online 16 May 2018

Keywords: Urinary tract colonization; Urinary tract infection; Cystitis; Pyelonephritis; Male urinary tract infection; Prostatitis; Urosepsis

Mots-clés : Colonisation urinaire ; Infection urinaire ; Cystite ; Pyélonéphrite ; Infection urinaire masculine ; Prostatite ; Urosepsis

1. English version

1.1. Introduction

The present updates to the guidelines on the management of adult community-acquired urinary tract infections (UTI) was

performed under the aegis of the French Infectious Diseases Society (French acronym SPILF), by experts from the following specialties: infectious diseases, microbiology, urology, primary care medicine, geriatrics, and radiology.

As per the French National Authority for Health (French acronym HAS) method [1], each recommendation was attributed a grade (A, B, or C) based on the level of scientific evidence provided by related studies (Table 1).

When literature data was lacking, the recommendations were drafted on the basis of a consensus achieved by healthcare

* Corresponding author. Maladies infectieuses, hôpital C.-Nicolle, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76083 Rouen cedex, France.

E-mail address: manuel.etienne@chu-rouen.fr (M. Etienne).

Table 1
Level of scientific evidence and strength of the recommendations.

Level I	Grade A
Well-powered randomized and comparative study	
Meta-analysis	
Level II	Grade B
Low-power randomized and comparative study	
Level III	Grade C
Recent non-randomized comparative study	
Cohort study	
Level IV	Grade C
Comparative trial with a historical cohort	
Case series	

professionals taking into consideration current practices and experts' opinion.

The guidelines were posted on the SPILF website (www.infectiologie.com) in 2014 (cystitis, pyelonephritis, male UTI) and were then updated in 2015 (UTI in pregnancy, use of temocillin and trimethoprim [TMP]). The present document provides an overview of the main recommendations, and includes changes decided in 2017 to take into account updates related to the bacterial resistance to antibiotics as well as the most recent publications.

1.2. Terminology and overall management strategy

Formerly known as asymptomatic bacteriuria, urinary tract colonization refers to the presence of bacteria in the urine without any associated clinical signs and symptoms and with or without associated leukocyturia [2]. Except for pregnant women, there is no threshold for bacteriuria.

UTIs refer to infections associating clinical (local or non-specific) and biological signs and symptoms (cystitis, pyelonephritis [APN for acute pyelonephritis], acute prostatitis, and other presentations of male UTIs). The present document only deals with acute presentations (in the interest of simplification and as per commonly used medical terms, the term “acute” is not always indicated). The present document focuses on adult urinary tract infections and may be used with adolescents as young as 16 years old.

When the urine culture is positive, the first step is to distinguish a colonization from an infection (Fig. 1).

In case of UTI, one must then determine whether the presentation is uncomplicated or at risk of complication. The term “UTI at risk of complication” is preferred to the former term “complicated UTI” because it refers to patients presenting with at least one risk factor, which may lead to a more severe or a more difficult-to-treat infection, but the complication does not necessarily develop. Risk factors for complication include organ or functional abnormalities of the urinary tract (post-void residual urine, vesicoureteral reflux, lithiasis, tumor, recent urological procedure, etc.) and some underlying patients' characteristics (male gender, pregnancy, elderly patients with frailty criteria [see below], severe chronic renal failure [creatinine clearance < 30 mL/min], and severe immunodeficiency [although precise

“levels of at-risk immunodeficiency” cannot be defined]). “Frail elderly patients” are individuals aged over 75 years (most people of that age have risk factors for complication) and individuals aged over 65 years presenting with at least three Fried's frailty criteria [3]: unintentional weight loss within the past year, slow walking pace, poor endurance, weakness/fatigue, reduced physical activity. Compared with previous guidelines, the age criterion has been reintroduced to help identify patients at risk of poorer outcome. Diabetes is, however, no longer considered a risk factor for complication: UTIs are indeed more frequently observed in diabetic patients, but UTIs at risk of complication are not.

Severity criteria must then be investigated in patients presenting with UTI and systemic signs and symptoms (other than cystitis):

- severity of sepsis: severe sepsis (Quick SOFA ≥ 2), septic shock [4];
- or urological procedure required (surgical or interventional, other than urinary catheterization), with a risk to exacerbate the sepsis during the procedure.

When severity criteria are observed, the risk of UTI caused by an extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae (ESBL-E) should be investigated because of the associated substantial impact on the empirical antibiotic treatment choice.

Key recommendations: terminology

- Colonization must be distinguished from infection when the urine culture is positive.
- UTI:
 - uncomplicated UTIs must be distinguished from UTIs at risk of complication;
 - severity criteria must be identified: severity of sepsis, but also invasive urological procedure;
 - in case of confirmed severity criteria, risk factors for ESBL-E infection must be taken into account.
- Men can present with prostatitis, but also with cystitis or pyelonephritis.

1.3. Diagnostic tools

1.3.1. Urine test strip

Urine test strips only have a predictive value by detecting leukocytes (sensitivity threshold: 10^4 leukocytes/mm³) or nitrites. High levels of nitrites (changing of color of the reaction at the threshold of 10^5 CFU/mL) indicate the presence of an Enterobacteriaceae. The other bacteria commonly involved in UTI do not produce nitrites.

Diagnostic performances of urine test strips vary by patient's gender. The main added value of the urine test strip in symptomatic women is its high negative predictive value (> 95%) in

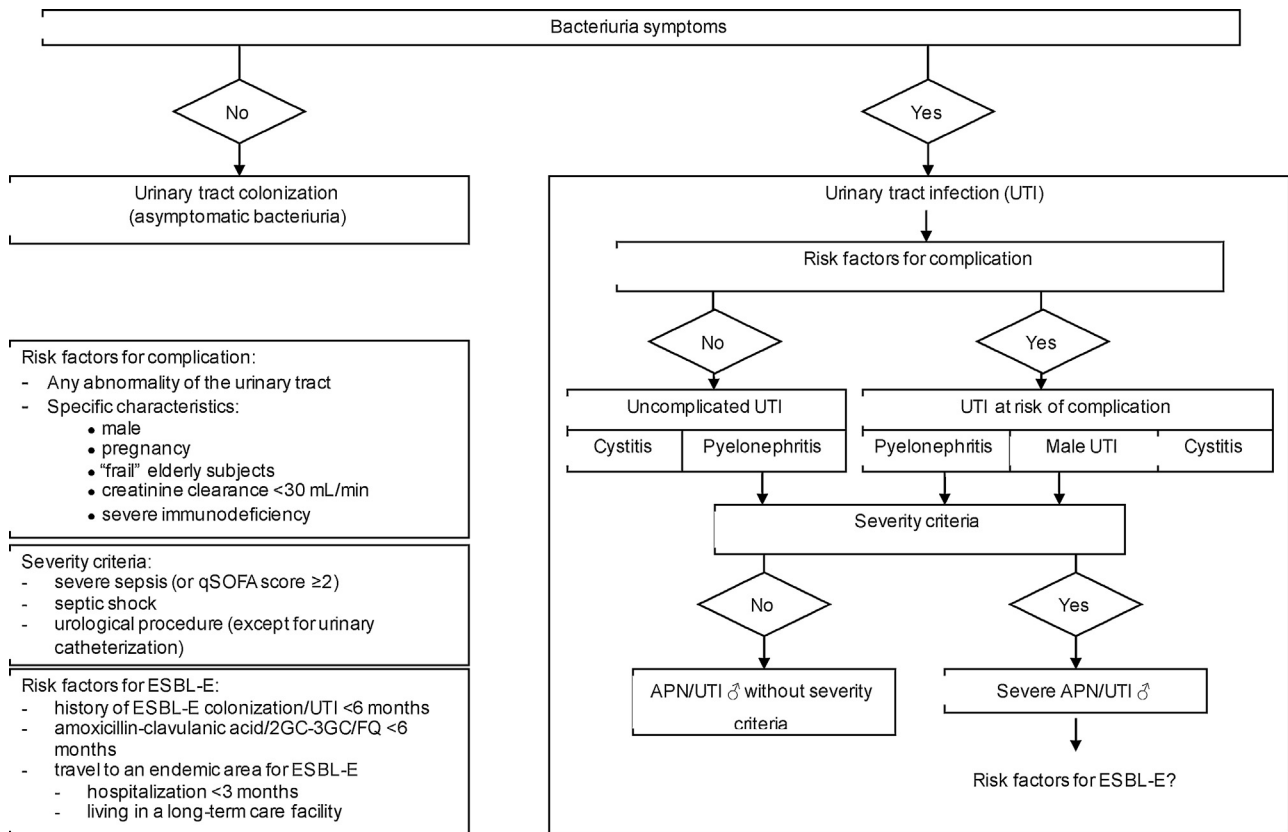


Fig. 1. Terminology and overall management strategy.

the absence of severe immunodeficiency: a negative urine test strip must lead physicians to look for another diagnosis [5]. The added value of the urine test strip in symptomatic men is its high positive predictive value (> 90%): leukocyte or nitrite detection is highly indicative of UTI. However, a negative urine test strip does not rule out the UTI diagnosis [6,7].

The urine test strip is the only recommended examination to confirm an uncomplicated cystitis. The other UTI presentations do not require any urine test strip, but a urine culture must be performed.

1.3.2. Urine culture

A urine culture is indicated for all clinical suspicions of UTI – except for uncomplicated cystitis – and for the diagnosis of colonization requiring treatment administration (pregnancy, scheduled urological procedure). A control urine culture is not required during the follow-up period of any UTI (including APN and male UTI), except in cases of unfavorable clinical outcome.

A leukocyturia threshold $\geq 10^4$ /mL, obtained with the conventional method of optical microscopy, is used to confirm the UTI diagnosis [8]. This threshold may vary slightly with automated screening devices. One must therefore refer to the reference values indicated on the biological examination report. The significance threshold for bacteriuria depends on the causative bacterial species and on the patient's gender (Table 2).

These thresholds are indicated for reference only: in case of clinical symptoms indicative of UTI and bacteriuria or leukocyturia levels lower than the threshold, clinical symptoms

Table 2

Bacteriuria threshold.

Bacterial species	Significant threshold (UFC/mL)	
	Male	Female
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>		
Enterobacteriaceae other than <i>E. coli</i> ,	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
<i>Enterococcus</i> , <i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> ,	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$
<i>S. aureus</i>		

take precedence over the bacteriuria/leukocyturia levels [9]. In women, the significance thresholds are now similar for cystitis and APN.

1.4. General principles of antibiotic treatment and epidemiology of the resistance among *Escherichia coli* strains

Three criteria must be taken into consideration when choosing the antibiotic treatment:

- efficacy, i.e. the causative agent must be susceptible to the prescribed antibiotic and the molecule must adequately diffuse in the infected site;
- tolerability, which must be in line with the natural history of the treated pathology (a good prognosis for uncomplicated cystitis – which can be cured with a simple

Key recommendations: diagnostic tools

- Urine test strip:
 - different performances in women (high negative predictive value) versus men (high positive predictive value).
- Urine culture:
 - mandatory before antibiotic treatment prescription for all UTIs but uncomplicated cystitis;
 - unnecessary as control urine culture in case of favorable outcome;
 - the leukocyturia threshold may vary depending on the method used: one must look at the reference values indicated on the result report;
 - simplified bacteriuria thresholds (no more distinction between cystitis and APN in women).

Table 3
Prevalence of antibiotic resistance in France in 2016 among *E. coli* strains responsible for adult community-acquired urinary tract infections.

< 5%	Fosfomycin-trometamol	General population
	Nitrofurantoin	General population
	Aminoglycosides	General population
≈ 5%	3GC and aztreonam	General population
< 10%	Ciprofloxacin, levofloxacin	Uncomplicated and non-recurrent UTI, in the absence of fluoroquinolone administration in the previous 6 months
	Pivmecillinam	Uncomplicated cystitis
10 to 20%	Amoxicillin-clavulanic acid	General population, according to appropriate concentrations for cystitis
	Pivmecillinam	Cystitis at risk of complication
	Ciprofloxacin, levofloxacin	UTI at risk of complication
	TMP and SMX-TMP	Uncomplicated cystitis
> 20%	Amoxicillin	General population
	Amoxicillin-clavulanic acid	General population, according to appropriate concentrations for APN and male UTI
	TMP and SMX-TMP	UTI at risk of complication

hyperdiuresis – means that adverse events are unacceptable, even though uncommon);

- the ecological impact on the gut microbiota must be as limited as possible. The currently used hierarchy is as follows: very small impact for fosfomycin, nitrofurantoin, and pivmecillinam; high impact for third-generation cephalosporins (3GCs), fluoroquinolones, and to a lesser extent amoxicillin-clavulanic acid and co-trimoxazole; carbapenem sparing strategies are mandatory.

Resistance rates are determined based on data collected from various surveillance networks, with a focus on *E. coli* strains (most prevalent species under close monitoring) (Table 3) [10].

Resistance levels significantly vary by patients' characteristics. Physicians must therefore always refer to the resistance level of the patient group concerned. Besides, resistance levels depend on "breakpoints" (cut-off values distinguishing susceptible strains from resistant strains when only one breakpoint is available, or susceptible strains from strains with an intermediate or resistant pattern when two breakpoints are available).

Treatment may sometimes be delayed until antimicrobial susceptibility test results are available. The antimicrobial agent with the narrowest spectrum can thus be prescribed right away. Most often, an empirical antibiotic treatment is required. Treatment must therefore cover many potential causative agents according to an antibiotic resistance risk level adapted to the clinical criteria:

- ≤ 20% risk for uncomplicated cystitis (approximately 50% of spontaneous cures and very low risk of progression to APN) [11,12];
- ≤ 10% risk for APN, male UTI, cystitis in pregnancy, and other cystitis presentations at risk of complication.

Several points should be highlighted:

- since 2014, the Antibigram Committee of the French Society for Microbiology/European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (CA-SFM/EUCAST) recommend two results for amoxicillin-clavulanic acid: one for cystitis (with a breakpoint four times higher) and the second one for the other infections. A single strain can thus be identified as susceptible for cystitis and resistant for APN. Using the breakpoints for cystitis, resistance to amoxicillin-clavulanic acid is here around 10% while it is between 30 and 40% when using the breakpoints applied for other situations [13];
- the efficacy of pivmecillinam was underestimated in former studies: with the current method, the susceptibility level is high for uncomplicated cystitis (>90%) and is compatible with an empirical use [14];
- resistance to fluoroquinolones has become a growing concern worldwide. It widely varies by patient's characteristics with a well-documented excess risk of resistance in subjects exposed to this antibiotic class within the previous six months (irrespective of the indication) [10,15–18];
- resistance to 3GCs rapidly increased, reaching 5% worldwide, with here again substantial variations by patient's characteristics. ESBL production is the main resistance mechanism [10]. Antibiotics still active against ESBL-producing *E. coli* strains are fosfomycin-trometamol (>98%), nitrofurantoin (>90%), pivmecillinam (70–90%), aminoglycosides (with a major benefit for amikacin over gentamicin: 90% susceptibility versus 65–70%), cefoxitin (90%), temocillin (60–90%, see below), and piperacillin-tazobactam (>80%). ESBL-*E. coli* are still highly susceptible to carbapenems (>99% among *E. coli* strains). However, alternatives should be preferred as often as possible to preserve this antibiotic class;
- temocillin is a derivative of carboxypenicillins and is resistant to the hydrolysis of many β-lactamases. It has been available in France in the UTI indication since 2015. The use

of this narrow-spectrum molecule (aerobic Gram-negative bacilli) is potentially very interesting to spare carbapenems [19–21]. However, uncertainties remain in terms of its in vitro activity as three reference guidelines are used for the marketing authorization. When taking into consideration the most demanding breakpoint (8 mg/L) recommended by the CA-SFM in 2015 pending European standardization, the resistance rate of *E. coli* remains globally low (<10%). It is, however, higher for ESBL-E (40%) [22,23]. Considering current knowledge, temocillin must only be used for documented infections caused by a susceptible strain;

- trimethoprim (TMP) is now available in France. The current susceptibility rates among *E. coli* strains are almost similar to those of the trimethoprim-sulfamethoxazole combination (SMX-TMP, commonly called co-trimoxazole) because TMP-resistant but sulfonamide-susceptible strains are rare [24]. The susceptibility difference observed between both molecules ranges between 2% and 3%. The TMP-UR survey conducted in 2016 by the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (French acronym ONERBA) reported that 2.6% of co-trimoxazole-susceptible strains were resistant to TMP [25]. Two French studies reported a resistance rate <20% among *E. coli* strains responsible for uncomplicated cystitis, as collected by family physicians: 12% according to a Normandy survey conducted in 2011–2012 [26] and 17.5% according to a study performed in 2014 in the whole country [27].

Data collected from the ONERBA networks between 2013 and 2016 reveals a 20% to 22% resistance rate to co-trimoxazole (one must bear in mind that non-recurrent uncomplicated cystitis does not usually require any urine culture) [10].

Additional data is thus required to precisely describe the prevalence of TMP resistance in uncomplicated cystitis as compared with the agreed threshold of 20%.

Key recommendations: epidemiology

- Variable resistance rates depending on the subgroups of patients.
- Alarming increase in *E. coli* resistance to fluoroquinolones and to a lesser extent to 3GCs.
- Emergence of ESBL-E, reaching significant rates ($\approx$ 5%) in community settings.
- Uncertainties relating to the resistance rate of trimethoprim prevent any use as an empirical treatment.
- No increase in resistance to fosfomycin-trometamol.
- Low level of resistance (<10%) to pivmecillinam, thus reinforcing its use in uncomplicated cystitis.

1.5. Cystitis

1.5.1. Uncomplicated cystitis

The recommended strategy remains an empirical treatment based on the urine test strip results; no prior urine culture is required.

Treatment is based on (Fig. 2):

- a single dose of fosfomycin-trometamol for the first-line treatment (I-A) because of its numerous advantages (very low acquired resistance level, good rates for clinical and microbiological eradication, good tolerability, single dose resulting in better patient compliance, low impact on the microbiota) [28–31];
- pivmecillinam for 5 days for the second-line treatment (I-A) (same advantages except for treatment duration) [32–34].

There is no optimal choice for the third-line empirical treatment:

- fluoroquinolones are not recommended (healthcare professional agreement) in this indication because of their selection pressure, and also because this antibiotic class should be saved for more severe infections [35];
- nitrofurantoin is not recommended (healthcare professional agreement) in this indication in France for regulatory reasons, because of its very rare but severe risk of toxicity [36];
- the resistance rates to co-trimoxazole (SMX-TMP) and TMP are close to 20% [10].

A urine culture is therefore required when neither fosfomycin-trometamol nor pivmecillinam are indicated (extremely rare) to contribute to the documented antibiotic treatment strategy. The same modalities as the ones for documented acute cystitis at risk of complication should be implemented (see below) (healthcare professional agreement).

Reassessment is not mandatory, but patients must be advised to consult their family physician in the absence of clinical cure (functional signs and symptoms usually disappear within 2 or 3 days). A urine culture is indicated in case of treatment failure (defined as the persistence of signs and symptoms without any improvement after 3 days). Criteria for treatment choice are those used for cystitis at risk of complication (see below).

Treatment duration should not be changed in case of treatment failure, new treatment line, or ESBL-E cystitis if the strain is fully susceptible to the prescribed agent.

1.5.2. Cystitis at risk of complication

A urine culture must always be performed (II-B). The etiology of the infection will be investigated on a case-by-case basis depending on the risk factor for complication. When acute urinary retention is suspected, a simplified examination of post-void residual urine using ultrasound (e.g., Bladder-scanTM) must be performed. If this examination cannot be performed, a urinary tract ultrasonography must be performed. This type of investigation is particularly useful in elderly patients.

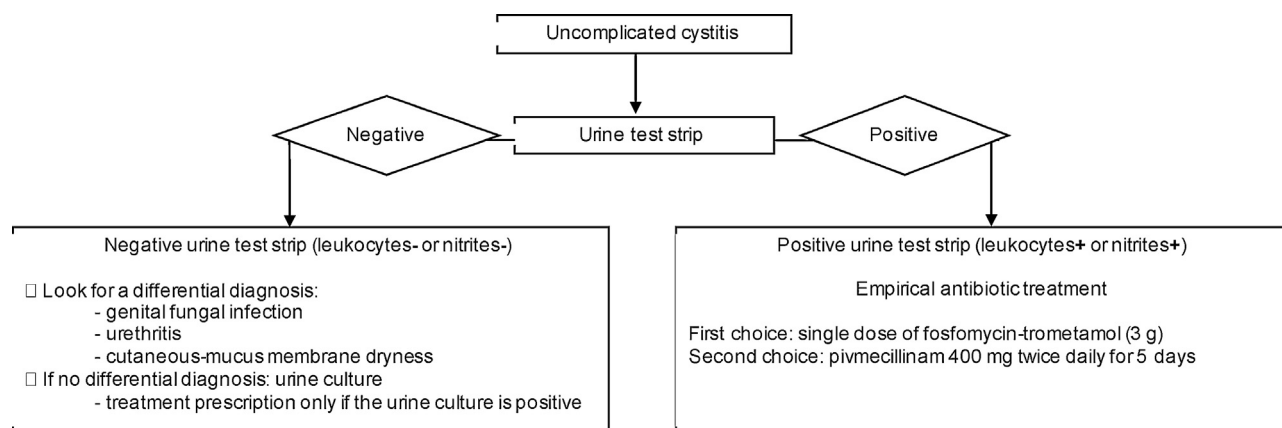


Fig. 2. Uncomplicated cystitis.

Key recommendations

- Fosfomycin-trometamol for the first-line treatment, pivmecillinam for the second-line treatment.
- Fluoroquinolones and cefixime are no longer used for the empirical treatment of uncomplicated cystitis.
- Strategy based on the urine culture results in case of contraindication to both fosfomycin-trometamol and pivmecillinam (although rare) or in case of treatment failure.

The key recommendation is to delay the antibiotic treatment, whenever possible, to directly prescribe a treatment tailored to the antimicrobial susceptibility test results (Fig. 3) (healthcare professional agreement).

New recommendations: cystitis at risk of complication can now be treated with 3 doses of fosfomycin-trometamol; fluoroquinolones are not recommended in this indication.

The risk of antibiotic resistance is much higher in this population of patients than in patients presenting with uncomplicated cystitis, because underlying urinary tract disorders or comorbidities may require repeated courses of antibiotic treatment. Not prescribing a broad-spectrum antibiotic, even for a short period of time, helps preserve the bacterial ecology of these female patients, and facilitates treatment of subsequent episodes by preventing the selection of multidrug-resistant bacteria. On the basis of the antimicrobial susceptibility test results, the agent with the best proven efficacy and the lowest selection pressure on the microbiota (IV-C) should be chosen: i.e., amoxicillin (7 days) for the first-line treatment, pivmecillinam (7 days) for the second-line treatment, nitrofurantoin (7 days) for the third-line treatment, fosfomycin-trometamol for the fourth-line treatment (3 doses each administered 48 h apart), and TMP for the fifth-line treatment (5 days).

Nitrofurantoin and fosfomycin-trometamol may be used when treatment initiation cannot be delayed (highly symptomatic female patient, etc.) – this must remain rare though:

- nitrofurantoin (III-B) (except in patients presenting with a known renal failure [creatinine clearance < 40 mL/min]), because of the associated low risk of resistance and well-established efficacy, including against ESBL-E [37];
- fosfomycin-trometamol (III-B), because it is still active against more than 95% of *E. coli* strains isolated from patients presenting with cystitis at risk of complication, without any real difference with the prevalence of resistance in uncomplicated cystitis [38–40], and because of its excellent tolerability profile. However, its efficacy is not well established in patients presenting with cystitis at risk of complication, and the three-dose regimen is still administered off-label.

Cefixime and fluoroquinolones (suggested for the second-line empirical treatment until 2015) are no longer recommended (healthcare professional agreement) because of their substantial ecological impact and of a much higher resistance level than nitrofurantoin and fosfomycin-trometamol in these patients.

Data is still limited to recommend the use of pivmecillinam for the empirical treatment of this infection (healthcare professional agreement). Reassessment is mandatory as soon as the antimicrobial susceptibility test results are available, and the antibiotic is chosen according to the above recommendations for delayed treatment.

The follow-up is then similar to that of uncomplicated cystitis: no consultation and no routine urine culture required.

1.5.3. Recurrent cystitis

Defined as at least 4 episodes over 12 months [41], two presentations of recurrent cystitis are usually observed:

- those associated with one or more risk factors for complication (mainly neurogenic bladder) [42];
- those observed in the absence of underlying urological disorder or other risk factors for complication (most common presentation).

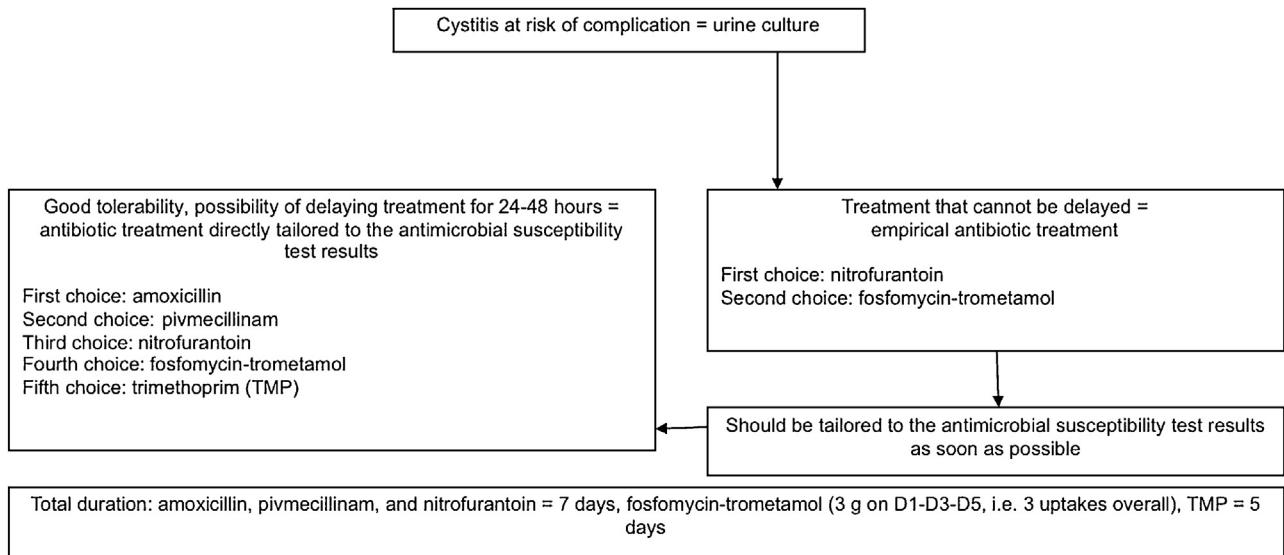


Fig. 3. Cystitis at risk of complication.

Key recommendations: cystitis at risk of complication

- Treatment should be delayed to directly prescribe an appropriate agent on the basis of the antimicrobial susceptibility test results;
- For the rare cases requiring an empirical treatment: first-line nitrofurantoin (except for patients presenting with a known renal failure with creatinine clearance <40 mL/min) and second-line fosfomycin-trometamol;
- Fluoroquinolones and cefixime should no longer be used for the empirical treatment of cystitis at risk of complication.

A urine culture is indicated for initial episodes of recurrence (IV-C). A clinical examination must be performed in women of childbearing potential (mainly pelvic and urethral examinations), and urinary tract disorders must be investigated (please refer to the French Urological Association website: <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/troubles-de-la-miction.html>). Results of these examinations must be confirmed by the anamnesis and if possible by a micturition time chart (available from the French Urological Association website). Other investigations are not recommended (II-B) [42].

A check-up must be discussed for other situations, with at the very least a urinary tract ultrasound and an evaluation of post-void residual urine. Depending on the context, the following examinations must also be performed: uroflowmetry with or without urodynamic testing, urinary tract CT scan or ultrasound, cystoscopy, retrograde cystography, gynecological examination (IV-C).

Treatment of recurrent cystitis in patients presenting with risk factors for complication is based on a multidisciplinary decision including an infectious disease specialist, a urologist, a gynecologist, and a radiologist. These case-by-case strategies cannot fall under standardized recommendations.

Treatment of recurrent cystitis in patients presenting without any risk factors for complication is as follows (Fig. 4):

- the curative treatment of acute episodes is similar to that of uncomplicated cystitis. Nitrofurantoin is not recommended in this indication (risk of severe toxicity increased by the re-introduction of the same drug). Following therapeutic education, some female patients may receive a self-administered treatment: the urine test strip is performed by the patient and, when positive, is followed by a previously prescribed antibiotic treatment. Requiring two reassessments a year, this strategy contributes to reducing the duration of discomfort and the antibiotic exposure as compared with a prolonged antibiotic prophylaxis strategy. Some self-medication practices can thus be better regulated (II-B) [43,44];
- various prophylactic strategies without any antibiotics may be suggested, although their efficacy has not always been well-established [45]: (a) sufficient water intake (1.5 L/24hr), no restraint from urinating, and improved bowel movement (IV-C); (b) cessation of spermicide use (although quite rare in France) (III-C); (c) cranberry consumption with 36 mg/day of proanthocyanidin (IV-C); (d) local application of estrogens in menopausal women on the basis of the gynecologist's advice (IV-C);
- long-term antibiotic prophylaxis should really be avoided because when effective (lower frequency of cystitis) it is associated with resistance and toxicity risks of which patients should be informed. Such antibiotic prophylaxis does not change the natural history of the disease (very frequent recurrences upon discontinuation) (I-A) [46]. Nitrofurantoin should no longer be used in this indication because of severe

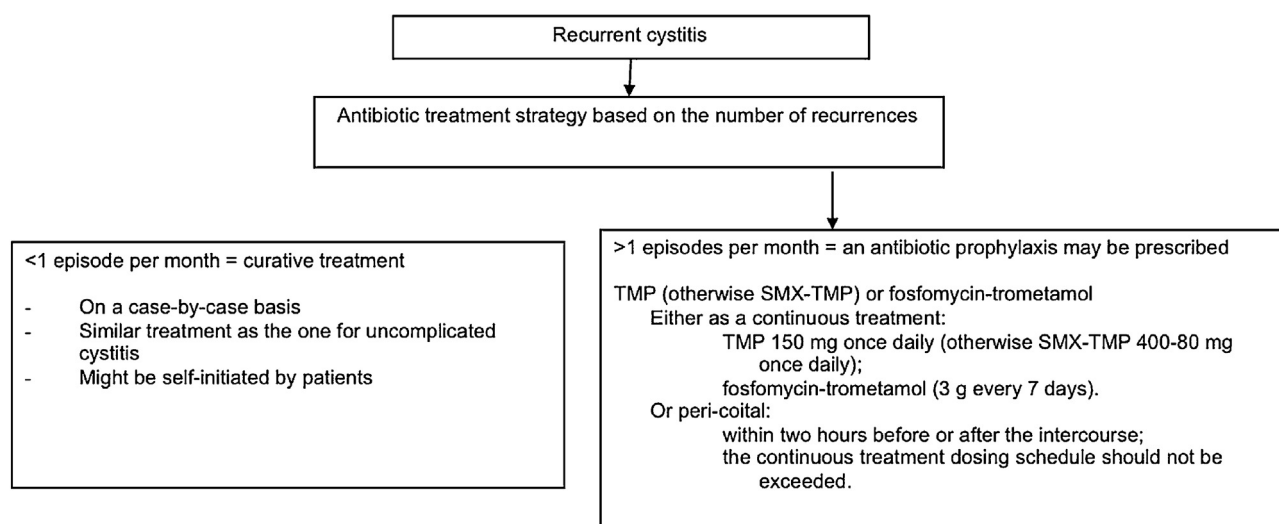


Fig. 4. Recurrent cystitis.

complications highly correlated with treatment duration (lung fibrosis, fulminant hepatic failure) (IV-C). β -lactams and fluoroquinolones are essential for the curative treatment of APN and should therefore be spared (healthcare professional agreement). TMP is interesting in this indication (I-A) and is now available in France. Otherwise, the administration of the following agents may be discussed: co-trimoxazole (SMX-TMP; advantage: well-established efficacy in this indication; disadvantages: impact on the microbiota, rare but severe allergic reactions), and fosfomycin-trometamol (advantage: small impact on the microbiota; disadvantages: efficacy not as well established, essential molecule for the curative treatment of cystitis) (I-A) [47,48]. Antibiotic prophylaxis is usually only discussed in female patients presenting with at least one episode per month, and when other strategies have failed. Antibiotics are recommended for post-coital cystitis, 2 h before or 2 h after the intercourse without exceeding the frequency of the usual continuous prophylaxis. The optimal dosing regimen is yet to be determined [46]. SMX-TMP dosing regimen of 200–40 mg/day or 400–80 mg/day and 100 mg/day for TMP were validated in the 1980s. At that time, the prevalence of Enterobacteriaceae resistance was much lower for both agents. As TMP is only dispensed in France as 300 mg tablets, a daily dosing regimen of 150 mg (half a tablet) is suggested and the 400–80 mg/day dosage should keep on being used for SMX-TMP (for continuous prophylaxis, tablets should be taken at bedtime in both of these cases). A study assessing fosfomycin-trometamol validated the use of a 3g-sachet every 7 days (IV-C) [49].

Clinical monitoring only is required. Routine urine cultures are not recommended, as the treatment objectives are to control symptoms and not to sterilize urine. A urine culture should still be performed in case of clinical failure.

Key recommendations: recurrent cystitis

- Pelvic clinical examination, urination disorder investigation, and multidisciplinary approach in case of frequent episodes ($\geq 1/\text{month}$).
- Up to one episode per month: curative treatment, self-initiation by the female patient.
- More than one episode per month: antibiotic prophylaxis only when other strategies have failed (TMP or fosfomycin-trometamol; nitrofurantoin should never be prescribed in this indication).

1.6. Pyelonephritis

1.6.1. Background

Treatment of female APN differs depending on the presence or absence of severity criteria (Fig. 5). Male APN and pregnancy presentations are discussed in Sections 6 and 7.

A urine test strip is always recommended (IV-C) and a urine culture is mandatory (II-C). Other biological and imaging examinations depend on the APN presentation.

Most APN patients receive an outpatient treatment (empirical treatment or following a short hospital surveillance) (II-B) [50]. Indications for hospitalization are severity criteria, hyperalgesia, diagnostic uncertainty, vomiting – no oral treatment is therefore possible –, potential compliance issue or difficult surveillance (isolation of patients), hospital-use only antibiotic treatment (rare cases of multiple allergic reactions or multidrug resistance), decompensation of a comorbidity.

As soon as the urine culture is performed, an empirical antibiotic treatment is initiated. Treatment should then be reassessed on the basis of the antimicrobial susceptibility test results (II-B) [51]. The initial antibiotic choice and the overall treatment duration depend on the APN presentation. The treatment switch

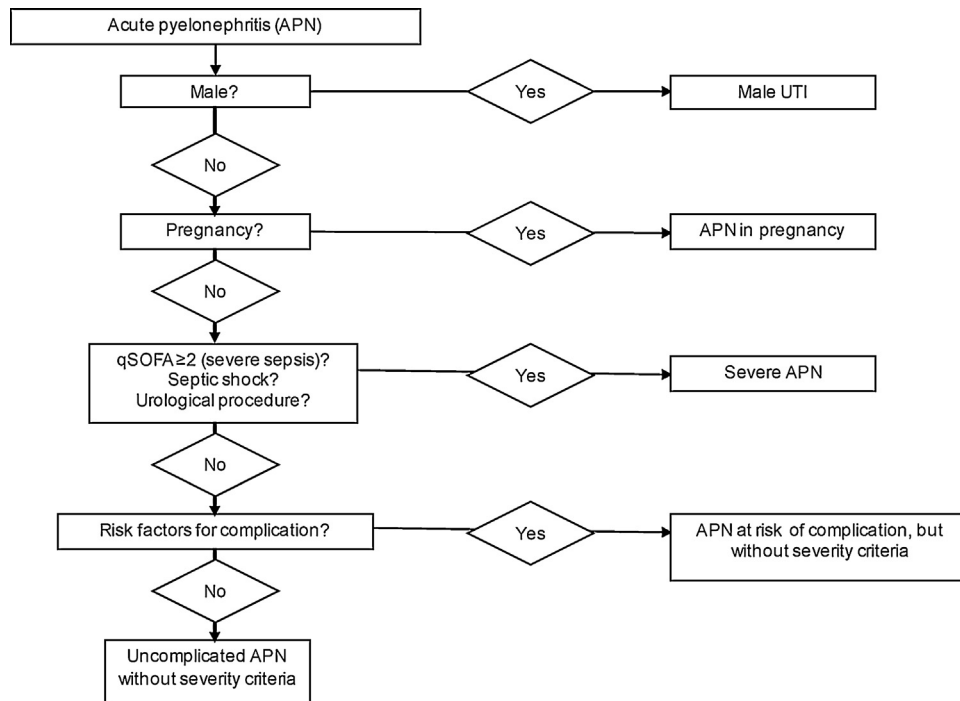


Fig. 5. Overall management of pyelonephritis.

strategy is the same for all clinical presentations. The agent with the narrowest spectrum based on the antimicrobial susceptibility test results should be prescribed as an oral treatment, except for specific cases (uncontrolled infection, especially when resistance to the empirical treatment is observed; no oral treatment possible).

Any obstacle on the urinary tract should be removed to control the infection: acute urinary retention should be excluded using portable ultrasound devices at bedside (especially in elderly subjects) and the bladder should be catheterized if required; ureteropelvic junction obstruction requiring instrumental or surgical drainage should be investigated (healthcare professional agreement).

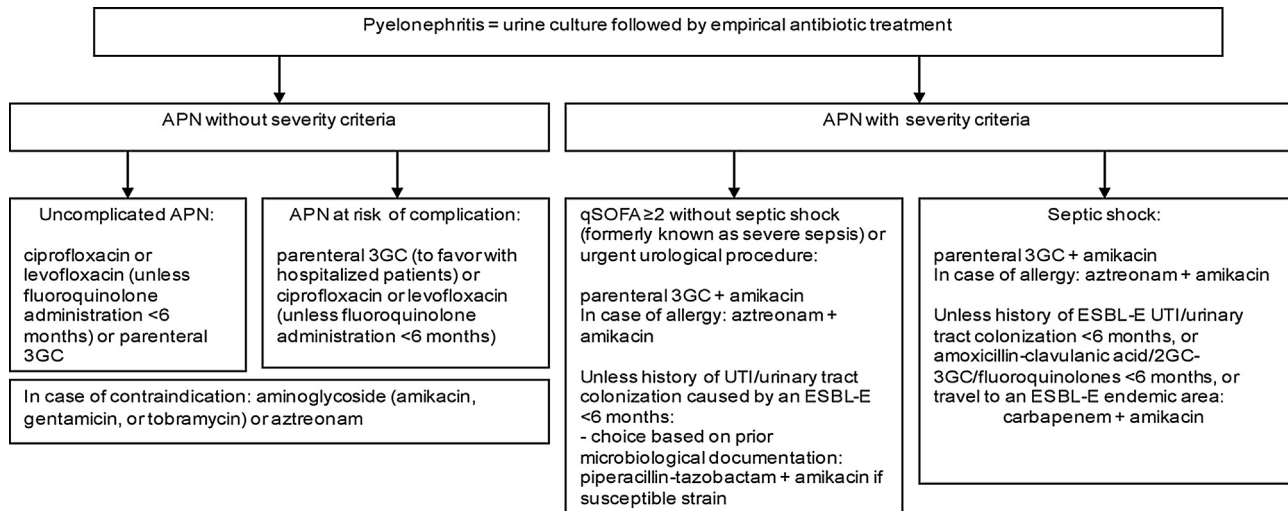
1.6.2. Pyelonephritis without severity criteria

Blood cultures are not required, except in case of diagnostic uncertainty. Complete blood count, CRP, and creatinine level are only recommended for APN at risk of complication (III-C) [52,53].

The imaging strategy is as follows: no imaging examination is required for a first episode of non-hyperalgesic APN with a rapidly favorable outcome [54] (III-B); ultrasound for the other presentations of uncomplicated APN; urinary tract CT scan or ultrasound (in case of contraindication or non-availability of the urinary tract CT scan) within the first 24 h for APN at risk of complication, hyperalgesic presentations, and in case of an unfavorable outcome 72 h after antibiotic treatment initiation.

1.6.2.1. Uncomplicated APN. The empirical antibiotic treatment for uncomplicated APN (Fig. 6) is firstly based on a fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin), unless a fluoroquinolone has already been prescribed in the previous 6 months – irrespective of the reason (I-A) [55,56]. Fluoroquinolones have numerous advantages: excellent bioavailability (even though lower for lomefloxacin and norfloxacin; both of these agents are therefore not considered in this indication), oral administration, short treatment duration (7 days), lower impact on the selection of ESBL-E than 3GCs. Limitations of fluoroquinolone use are their heterogeneous resistance rate according to the study population and local ecology, which is now above 10% for ofloxacin (no longer recommended as an empirical treatment) but below 10% for ciprofloxacin and levofloxacin for uncomplicated APN in the absence of exposure to fluoroquinolones within the previous 6 months [10,18,57]. When fluoroquinolones have been administered in the previous 6 months, the alternative is a parenteral 3GC (cefotaxime or ceftriaxone - only the latter is available in community settings) [58]. When fluoroquinolones and 3GCs are contraindicated, the prescription of an aminoglycoside (amikacin, gentamicin, or tobramycin) or aztreonam (hospital use only) should be considered [59]. Oral 3GCs are not recommended as a first-line treatment (healthcare professional agreement) [60,61].

The recommended treatment duration for uncomplicated APN is 7 days with fluoroquinolones and injectable beta-lactams, and 10 days with the other antibiotics (B-II). Few studies validated a 5-day treatment duration with fluoroquinolones for uncomplicated APN, but these findings must



Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).

be confirmed [62,63]. Treatment duration may be reduced to 5 days on the rare occasions when an aminoglycoside is prescribed for the whole treatment duration (healthcare professional agreement) [64].

1.6.2.2. APN without severity criteria, but at risk of complications. The same empirical antibiotic treatment strategy should be implemented in this indication, and injectable 3GCs should be preferred (higher antibiotic resistance in this population of patients, especially with fluoroquinolones) (healthcare professional agreement) [10,18].

Treatment duration for APN at risk of complication is 10 to 14 days (except for pregnant women) (II-B): 10 days are enough when the causative agent is susceptible to the empirical antibiotic treatment and when a rapidly favorable outcome is observed (healthcare professional agreement). However, a longer treatment duration is sometimes required and must be discussed on a case-by-case basis (see Severe APN below) (IV-C).

Treatment duration for male UTI is discussed separately (section 7).

1.6.2.3. Antibiotic treatment switch. On the basis of the antimicrobial susceptibility test results (Fig. 7), amoxicillin should first be prescribed for APN caused by a susceptible strain. Otherwise, amoxicillin-clavulanic acid, fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, or ofloxacin), cefixime, or co-trimoxazole (SMX-TMP) should be considered.

An ESBL-E-specific strategy has been outlined (Table 4) to spare carbapenems as much as possible, even more so with emerging carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). This ESBL-E-specific strategy should be adapted on a case-by-case basis according to co-resistance and anticipated tolerability factors. The 5-day monotherapy with an aminoglycoside can for instance lead to renal or cochlear-vestibular toxicity, which must

be taken into consideration when assessing the benefit-risk ratio ([65]).

Clinical monitoring only is required as the control urine culture is only indicated in case of clinical failure or symptomatic recurrence (IV-C).

1.6.3. Severe pyelonephritis

An even safer strategy is required, in terms of additional examinations and antibiotic choice, when severity criteria are observed (Quick SOFA score ≥ 2 [4], severe sepsis, septic shock, but also urine drainage by any other means than urinary catheterization).

Blood cultures, complete blood count, CRP, urea, and creatinine level are mandatory in this indication (IV-C). A urinary tract CT scan (or an ultrasound in case of contraindication) is indicated, most often as an emergency measure or within 24 h (IV-C).

Fluoroquinolones should not be used for the empirical antibiotic treatment (Fig. 6) as the resistance rate is extremely high in these presentations, for which the risk of initial failure must be very low.

A combination treatment with a β -lactam and an aminoglycoside is recommended for all severe APN presentations (rapid bactericidal activity, synergistic effect with the associated β -lactam, high intrarenal concentration) (II-B) [66–68]. Only amikacin is recommended in this indication to better cover the possibility of an ESBL-E (the risk of cross-resistance is substantially lower with amikacin than with gentamicin or tobramycin).

The β -lactam choice depends on the evaluation of the risk of ESBL-E infection and on severity criteria:

- female patients presenting with factors indicative of the severity of sepsis (qSOFA score ≥ 2 , formerly known as severe sepsis) without any septic shock, or requiring urological

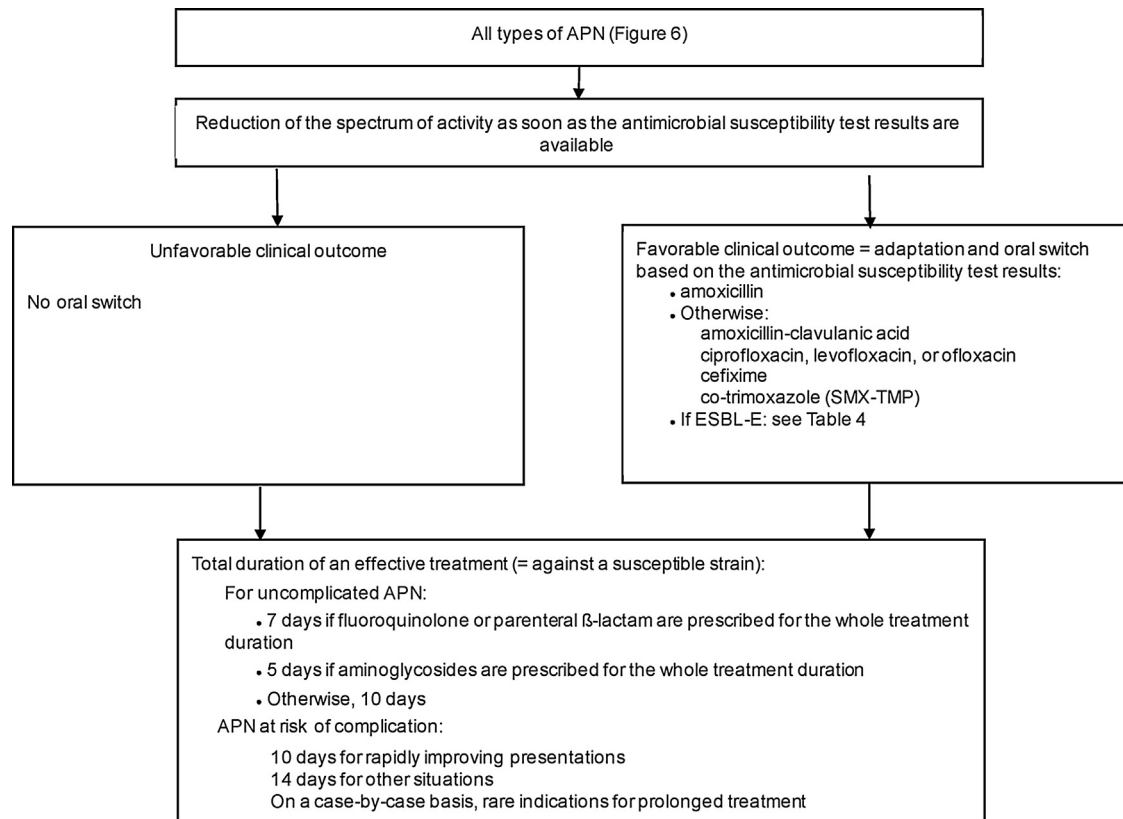


Fig. 7. Treatment switch for pyelonephritis (APN).

Table 4
Documented antibiotic treatment of ESBL-E pyelonephritis in pregnancy.

First choice	Ciprofloxacin or levofloxacin co-trimoxazole (SMX-TMP)
Second choice	Amoxicillin-clavulanic acid
Third choice	Cephameycin (cefoxitin) Or piperacillin-tazobactam Or temocillin
Fourth choice	Aminoglycoside (amikacin, gentamicin, tobramycin)
5th line	Carbapenem (imipenem or meropenem, ertapenem as a treatment switch)

Treatment choice depends on the patient's characteristics and on tolerability and administration modalities data.

procedure, and without any history of UTI or ESBL-E colonization in the previous 6 months, must receive a 3GC (cefotaxime or ceftriaxone) associated with amikacin. This aminoglycoside has indeed a high probability of being active against a potential ESBL-E not detected during the anamnesis while the 3GC is most often not effective (IV-C). The empirical antibiotic treatment prescribed must take into account patients presenting with a history of UTI or ESBL-E urinary tract colonization in the previous 6 months (I-A). Prior microbiological data must always be considered, if possible (for instance, use of piperacillin-tazobactam for a history of ESBL-E documented as susceptible to that antibiotic) (healthcare professional agreement). Otherwise, the empirical choice

must be a carbapenem (imipenem or meropenem) associated with amikacin. Indeed, carbapenems remain the gold standard for the most severe ESBL-E infections [69];

- risk factors for ESBL taken into consideration are wider for patients presenting with septic shock. The empirical antibiotic treatment protocol must be switched to carbapenem + amikacin in the following situations: ESBL-E UTI or urinary tract colonization in the previous 6 months, amoxicillin-clavulanic acid/2GCs/3GCs/or fluoroquinolone prescription in the previous 6 months, travel to an ESBL-E endemic area, or hospitalization in a long-term care facility [70,71]. Considering the extreme severity of the septic shock, carbapenems are recommended in this indication (healthcare professional agreement).

For patients presenting with an allergy to 3GCs or carbapenems, the alternative is aztreonam.

These treatment protocols must then be reassessed 48 h after initiation, and physicians must strive to reduce the spectrum of activity following the above guidelines for APN without severity criteria.

The overall treatment duration is 10 days, but longer treatment durations may sometimes be required (mainly when a renal abscess is observed) and must be discussed on a case-by-case basis (IV-C). Any obstacle on the urinary tract must be urgently removed, and a close monitoring must be implemented.

Following urinary tract obstruction drainage, a temporary worsening of sepsis may be observed.

Follow-up is mainly based on clinical monitoring, and the urine culture is not mandatory. Urine cultures can sometimes be indicated though, especially for patients presenting with lithiasis and APN to rule out a chronic infection.

Key recommendations: pyelonephritis

- Different strategies for uncomplicated and at-risk presentations, which also depend on the presence or absence of severity criteria.
- Fluoroquinolones are still recommended for the empirical treatment (ciprofloxacin or levofloxacin) of uncomplicated APN without severity criteria when quinolones have not been administered in the previous six months.
- The risk of ESBL-E infection must be taken into account when choosing the empirical treatment for severe APN.
- Specific guidelines for ESBL-E-documented APN.

1.7. Urinary tract infections in pregnancy

1.7.1. Urinary tract colonization in pregnancy

The diagnosis relies on a positive urine culture, with a culture yielding a single bacterium at a titer $\geq 10^5$ CFU/mL (to clearly make the distinction between colonization and contamination due to a poor-quality sample in these asymptomatic female patients, the threshold is voluntarily higher than the one used for UTI). Ideally, two positive urine cultures yielding the same strain and performed one week apart minimum, are required to establish the diagnosis. However, for practical reasons it is admitted that only one urine culture is sufficient.

A monthly screening for colonization is recommended in all pregnant women as of the fourth month of pregnancy because of a 20–40% risk of pyelonephritis in case of urinary tract colonization in this population [72]. Screening is based on a urine test strip (II-B), except for pregnant women at high risk of UTI (known urological disorder, diabetes, history of recurrent cystitis) for whom a urine culture must immediately be performed (II-B) [73].

Treatment is mandatory (I-A) as it significantly reduces the risk of symptomatic UTI and its impact on the mother and fetus. The treatment must initially be tailored to the antimicrobial susceptibility test results (Fig. 8). Molecules with the narrowest spectrum possible, the smallest impact on the gut microbiota, and the best maternal and fetal tolerability should be preferred, i.e., amoxicillin for the first-line treatment, pivmecillinam for the second-line treatment (IV-C) [74], fosfomycin-trometamol for the third-line treatment (II-B) [75], TMP for the fourth-line treatment, and the following agents for the fifth-line treatment (order based on their impact on the gut microbiota):

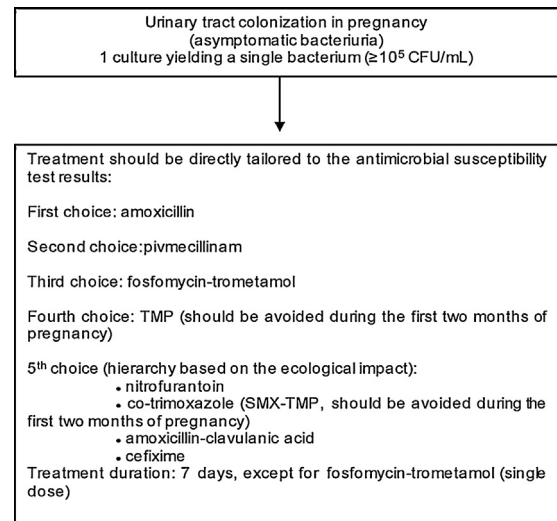


Fig. 8. Treatment of urinary tract colonization in pregnancy.

nitrofurantoin, co-trimoxazole (SMX-TMP), amoxicillin-clavulanic acid, and cefixime. TMP and co-trimoxazole (SMX-TMP) must be avoided during the first two months of pregnancy.

The recommended treatment duration is a single dose for fosfomycin-trometamol and 7 days for the other treatment regimens (II-B) [76]. A urine culture is recommended 8 to 10 days after treatment discontinuation. It must then be performed on a monthly basis until the patient gives birth.

Urinary tract colonization with group B *Streptococcus* requires per partum neonatal infection prevention – even with “non-significant” titer (the urinary tract colonization usually presents with vaginal colonization at risk of persistence or recurrence) [77]. Patients presenting with significant titers ($\geq 10^5$ CFU/mL) must be treated for pregnancy-related colonization as mentioned above (IV-C) [78].

Key recommendations: urinary tract infection in pregnancy

- Mandatory screening with a urine test strip (with a urine culture for the most at-risk groups) from the 4th month of pregnancy.
- Treatment of colonization $\geq 10^5$ CFU/mL, directly adapted to the urine culture results and antimicrobial susceptibility and favoring amoxicillin, pivmecillinam, and fosfomycin-trometamol.
- Colonization or UTI: control urine culture 8 to 10 days after treatment discontinuation and then on a monthly basis for monitoring purposes.
- Positive culture for group B *Streptococcus*: treatment of colonization if titer $\geq 10^5$ CFU/mL, and per partum prophylaxis irrespective of the titer (because this is indicative of a vaginal colonization).

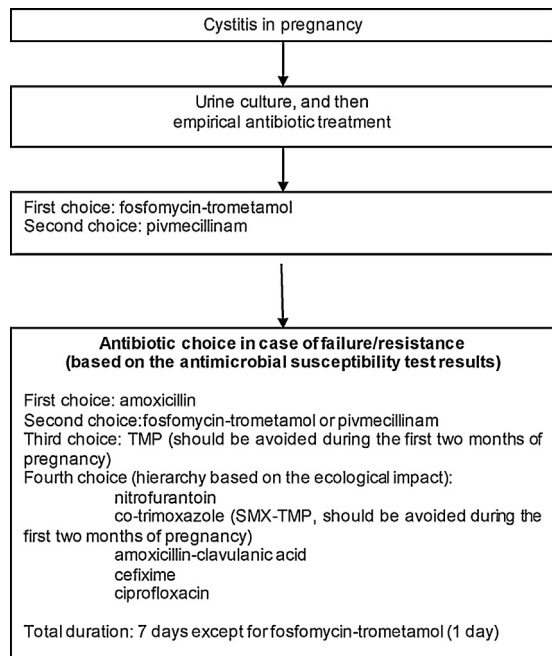


Fig. 9. Treatment of cystitis in pregnancy.

1.7.2. Cystitis in pregnancy

A urine culture is always indicated, and the same interpretation thresholds as the ones required for UTI in non-pregnant women apply.

An empirical antibiotic treatment must be initiated before receiving the results of the antimicrobial susceptibility test because of the progression risk to APN. Choice criteria are a low risk of resistance (10% threshold in this indication), a proven efficacy, an excellent maternal and fetal tolerability profile including in terms of selection pressure on the gut microbiota (in case of neonatal infection, the main risk factor for ESBL-E is the mother's exposure during pregnancy to an antibiotic with a strong impact on the gut microbiota).

The only recommended first-line treatment (Fig. 9) is a single dose of fosfomycin-trometamol (II-B) as recent studies confirmed that single dose regimens are effective in the treatment of cystitis in pregnancy. The molecule is also associated with a low prevalence of resistance to antibiotics, an excellent maternal and fetal tolerability, and a minor impact on the gut microbiota [79]. The use of pivmecillinam is suggested for the second-line treatment (IV-C) [80]. Although very rare, the third-line treatment must rely on nitrofurantoin, cefixime, or ciprofloxacin (the only fluoroquinolone indicated during pregnancy because of a well-established and reassuring pharmacovigilance).

The antibiotic treatment must be reassessed as soon as possible based on the antimicrobial susceptibility test results and on clinical outcome. Considering the current ecology, a treatment switch is unlikely when a single dose of fosfomycin-trometamol is prescribed as the first-line treatment. When a treatment switch is required, the strategy used for colonization in pregnancy applies: amoxicillin for the first-line treatment, fosfomycin-trometamol or pivmecillinam for the second-line treatment (depending on the prior treatment), TMP for the

third-line treatment (should be avoided during the first two months of pregnancy), and nitrofurantoin (very good pharmacovigilance for the fetal risk, but same rare severe adverse events for the mother as the ones observed in the general population), co-trimoxazole (SMX-TMP, should be avoided during the first two months of pregnancy), amoxicillin-clavulanic acid, cefixime, or ciprofloxacin for the fourth-line treatment (healthcare professional agreement).

The recommended treatment duration is a single dose for fosfomycin-trometamol and 7 days for the other treatment regimens (healthcare professional agreement).

A urine culture is recommended 8 to 10 days after treatment discontinuation. It must then be performed on a monthly basis until the patient gives birth. Treatment must be prescribed when a colonization diagnosis is established [healthcare professional agreement].

Key recommendations: cystitis in pregnancy

- Mandatory urine culture, followed by an empirical antibiotic treatment.
- Treatment of cystitis in pregnancy is similar to that of uncomplicated cystitis: fosfomycin-trometamol for the first-line treatment and pivmecillinam for the second-line treatment.

1.7.3. Pyelonephritis in pregnancy

The strategy is very similar to the one for APN at risk of complication in the general population, with just a few specificities.

A urine culture is mandatory. Blood cultures are required for severe presentations or diagnostic uncertainties (fever in patients presenting with urinary tract colonization for instance). A urinary tract ultrasound is required and must be urgently performed when confronted with severe or hyperalgesic presentations. A gynecology consultation is mandatory, irrespective of the pregnancy stage.

Initial hospitalization is quite common. Outpatient treatment may be prescribed upon initial examination at the hospital when the following criteria are met: good clinical tolerability, non-hyperalgesic presentation, no vomiting, normal obstetrical examination, possibility of home surveillance by close relatives, absence of immunodeficiency, no recurrent UTI, and no underlying urological disorder.

The empirical antibiotic treatment for APN in pregnancy without severity criteria relies on a parenteral 3GC [81]. Ciprofloxacin may be used as an alternative in patients presenting with β -lactam allergy, with a treatment switch aiming at avoiding co-trimoxazole (SMX-TMP) during the first two months of pregnancy (IV-C). The antibiotic treatment for APN in pregnancy without severity criteria or for ESBL-E documented APN is similar to that prescribed to the general population (healthcare professional agreement).

Clinical monitoring of the mother and fetus is mandatory, especially at 48–72 h of treatment. A urine culture is recommended 8 to 10 days after treatment discontinuation. It must then be performed on a monthly basis until the patient gives birth.

Key recommendations: acute pyelonephritis in pregnancy

- Mandatory obstetrical examination and common initial hospitalization.
- Similar treatment as the one for APN at risk of complications.

1.8. Male urinary tract infections

The term “male UTI” is now used instead of “prostatitis” (too restrictive). Although therapeutic modalities may be similar, male UTIs are highly heterogeneous in terms of clinical signs and symptoms (from pauci-symptomatic presentations without fever [known as “cystitis-like”] to obvious parenchymatous involvement that can lead to septic shock). Presentations with clear clinical signs of prostate involvement may obviously be referred to as prostatitis. Some patients may present with a predominance of APN signs and symptoms, while others only have functional urinary symptoms without any systemic manifestation.

A negative urine test strip in male patients presenting with urinary functional signs cannot rule out the UTI diagnosis (low negative predictive value), while a positive urine test strip reinforces the diagnostic suspicion (high positive predictive value) [6,7]. The urine culture contributes to the infection documentation and to guiding treatment prescription. A urine test strip is therefore recommended in male patients, and the urine culture is mandatory. A blood culture is indicated when fever is observed [82]. Prostate-specific antigen (PSA) testing is not recommended during the acute phase of the infection. A negative result does not rule out a prostate infection, and a positive result cannot help distinguish prostatitis, hyperplasia, or underlying cancer during the first few months of the infection: 6 months maximum after infection onset are required to return to baseline level [83] (IV-C).

Imaging tests rely on suprapubic urinary tract ultrasound, which must be urgently performed (<24 h) in cases of severe sepsis and when acute urinary retention or lithiasis are suspected (healthcare professional agreement). Endorectal ultrasound is not recommended during the acute phase of the infection, as it is extremely painful. It should be discussed at the initial phase when a prostate abscess is suspected (acute pain, unfavorable outcome) and as an alternative to the MRI. Endorectal ultrasound should later be considered when investigating contributing factors for UTI (adenoma, cancer, etc. can sometimes be diagnosed). Although less effective for prostate analysis, an

x-ray may be indicated to visualize the rest of the urinary tract depending on warning signs and outcome.

Many presentations may be managed with an outpatient treatment as criteria for hospitalization are those of APN. A gradual therapeutic strategy must be adopted considering the diversity of clinical presentations (Fig. 10): the antibiotic treatment for pauci-symptomatic male UTI may be deferred until the antimicrobial susceptibility test results are available, so as to directly prescribe the best treatment; an empirical antibiotic treatment is indicated in case of fever or poor tolerability of urinary tract symptoms, and it must initially be similar to that of APN at risk of complication but without severity criteria. Ciprofloxacin and levofloxacin can thus be widely used (IV-C). Patients presenting with acute urinary retention or severe immunodeficiency but no other concerning clinical symptoms, must be hospitalized and the same empirical antibiotic treatment as the one prescribed for APN without severity criteria but at risk of complication, must be prescribed. Parenteral 3GCs are therefore most frequently favored (healthcare professional agreement). Patients presenting with severity criteria must be treated with a β -lactam + amikacin combination. The β -lactam choice must take into consideration the presence of risk factors for ESBL-E infection.

Prostatitis cannot be ruled out even when no symptoms indicative of this diagnosis are observed [84]. In light of current data, the antibiotic treatment switch must always favor molecules with a good prostate diffusion (healthcare professional agreement).

Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, or ofloxacin when the strain has been documented as susceptible) are the reference molecules for the treatment of male UTIs (II-B): their prostate diffusion is excellent and their efficacy against susceptible strains has already been proven. Unlike female UTIs, fluoroquinolones are preferred for the treatment of documented male UTIs caused by susceptible strains even when other molecules with a narrower spectrum are available (because of their excellent prostate diffusion).

Co-trimoxazole (SMX-TMP) can be used as an alternative in the treatment of male UTIs caused by susceptible strains: good prostate diffusion, but little clinical efficacy data is available (III-C). TMP can no longer be used in this indication as clinical data is lacking.

Various alternative strategies (Table 5) are suggested when neither fluoroquinolones nor co-trimoxazole (SMX-TMP) can be used, especially for ESBL-E UTIs. The alternative strategies are based on diffusion data and on small clinical studies (III-C). Treatment of enterococcal UTI and UTI caused by other uncommon microbial species cannot be standardized in light of the available scientific literature data.

Treatment failure may be triggered by an untreated underlying urological disorder (IV-C) [85].

There is currently no data available to adjust treatment duration on the basis of the initial clinical presentation. A 14-day treatment duration is recommended for infections treated with fluoroquinolones or co-trimoxazole (SMX-TMP), except for the uncommon cases of abscess that may require a prolonged treatment (IV-C) [86]. A prolonged 21-day treatment must be discussed for patients presenting with uncontrolled underlying

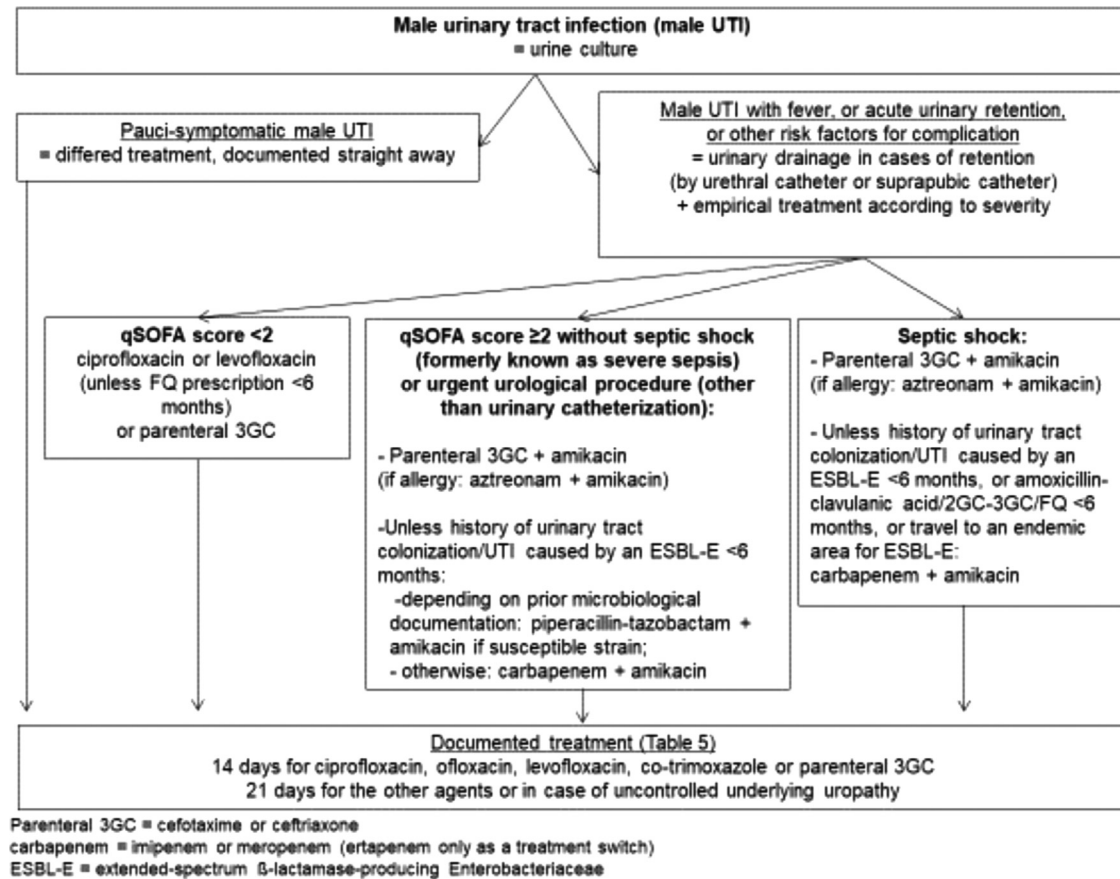


Fig. 10. Management of male urinary tract infections.

Table 5
Treatment of documented male urinary tract infections.

	Non-ESBL-producing Enterobacteriaceae	ESBL-producing Enterobacteriaceae
First choice	Ciprofloxacin, levofloxacin Or ofloxacin	Ciprofloxacin, levofloxacin or ofloxacin
Second choice	Co-trimoxazole (TMP-SMX)	Co-trimoxazole (TMP-SMX)
Third choice	Cefotaxime or ceftriaxone	Cefoxitin Or Piperacillin-tazobactam Or Temocillin
Fourth choice		Imipenem Meropenem Ertapenem (if ≥ 80 kg: 1 g twice a day)

urological disorder or when treatment requires molecules other than fluoroquinolones, co-trimoxazole, or parenteral β-lactams (healthcare professional agreement).

Urinary drainage by urethral catheter or suprapubic catheter must be performed in patients presenting with acute urinary retention (IV-C) [87]. Antibiotic treatment alone is usually enough in case of prostate abscesses. Surgical or instrumental drainage may be required in case of unfavorable outcome, and despite the administration of an adequate antibiotic treatment.

In case of favorable outcome, a control urine culture performed during treatment or after treatment discontinuation is not recommended as persistent colonization would not be treated (healthcare professional agreement).

Male patients presenting with an initial episode of UTI must have a detailed anamnesis and clinical examination performed to screen for anatomical and/or functional abnormality of the urinary tract (e.g., bladder or prostate abnormality): pollakiuria, urge urination, reduced urine flow, nycturia, dysuria, or abnormality at digital rectal examination (IV-C) [88]. For patients presenting with a second UTI episode or if a urinary tract abnormality is suspected (especially in patients aged >50 years), a urinary tract ultrasound with post-void residual measurement, a urology consultation, and depending on cases a uroflowmetry are recommended (healthcare professional agreement).

Funding

These guidelines were funded by the SPILF.

Acknowledgments

The authors would like to thank the members of the Guideline Study Group of the French Infectious Diseases Society (French acronym SPILF) for their critical comments and for reviewing the present guidelines: Eric Bonnet, Jean-Pierre Bru, Bernard Castan, Robert Cohen, Sylvain Diamantis, Rémy Gauzit, Benoît

Key recommendations: male urinary tract infections

- Mandatory urine culture.
- Possibility of differing the treatment of pauci-symptomatic male UTIs.
- The use of fluoroquinolones and co-trimoxazole (SMX-TMP) must be preferred, even with multidrug-resistant bacteria – for prostate diffusion purposes.
- 14 days of treatment in most cases.
- Importance of urological investigations.

Guéry, Thanh Lecompte, Philippe Lesprit, Laurence Maulin, Yves Péan, Lionel Piroth, Jean-Paul Stahl, Christophe Strady, Emmanuelle Varon, Fanny Vuotto, and Claire Winterberger.

The authors would also like to thank the scientific societies to which the authors and the Guideline Study Group members were affiliated: French urological association (French acronym AFU), French microbiology society (SFM), French national college of teachers in general practice (CNGE), French radiology society (SFR), French gynecology society (SFG), French infectious diseases group (GPIP) of the French pediatrics society (SFP), French geriatrics and gerontology society (SFGG).

Disclosure of interest

The authors have not supplied their declaration of competing interest.

2. Version française

2.1. Introduction

Cette actualisation des recommandations de prise en charge des infections urinaires (IU) bactériennes communautaires de l'adulte a été réalisée sous l'égide de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) avec des experts des disciplines concernées : infectiologie, microbiologie, urologie, médecine générale, gériatrie et radiologie.

Conformément à la méthodologie de la HAS [1] un grade A, B ou C a été attribué à chaque recommandation selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elle repose (Tableau 1). Lorsque les données de la littérature étaient insuffisantes, les recommandations relevaient d'un accord professionnel prenant en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Les recommandations ont été mises en ligne sur le site de la SPILF (www.infectiologie.com) en 2014 (cystites ; pyélonéphrites ; IU masculines) puis complétées en 2015 (IU gravidiques ; positionnement de la témocilline et du triméthoprim [TMP]). Le présent texte fait la synthèse des principaux messages et intègre quelques modifications concertées en

Tableau 1

Niveau de preuve et force des recommandations.

Niveau I	Grade A
Essai comparatif randomisé de grande puissance	
Méta-analyse	
Niveau II	Grade B
Essai comparatif randomisé de faible puissance	
Niveau III	Grade C
Essai comparatif contemporain non randomisé	
Étude de cohorte	
Niveau IV	Grade C
Essai comparatif avec une série historique	
Série de cas	

2017 afin de tenir compte de l'actualisation des résistances bactériennes aux antibiotiques et des publications les plus récentes.

2.2. Terminologie et stratégie générale de prise en charge

Anciennement dénommées bactériuries asymptomatiques, les colonisations urinaires correspondent aux situations de présence de micro-organismes dans les urines, sans que ceux-ci ne génèrent par eux-mêmes de manifestations cliniques, et qu'il existe ou non une leucocyturie associée [2]. En dehors de la grossesse, il n'y a pas de notion de seuil de bactériurie.

Les IU regroupent les différentes situations associant des signes cliniques – locaux ou généraux – et des signes biologiques : cystites, pyélonéphrites (PNA pour pyélonéphrites aiguës), prostatites aiguës et autres formes d'IU masculines. Seules les formes aiguës sont ici abordées (par souci de simplicité et conformément au langage médical courant, le terme « aiguë » n'est pas systématiquement rappelé). Ce texte consacré aux infections urinaires de l'adulte peut être appliqué dès l'âge de 16 ans.

Pour guider la prise en charge (Fig. 1), la première étape devant un ECBU positif est de faire la part entre colonisation et infection.

En cas d'IU, il s'agit ensuite d'établir s'il s'agit d'une forme simple ou à risque de complication. Le terme d'IU à risque de complication est préféré à l'ancienne dénomination d'IU compliquée, car il s'agit des formes avec au moins un facteur de risque (FDR) pouvant rendre l'infection plus sévère ou plus difficile à traiter, sans que la complication ne soit nécessairement constituée. Les FDR de complication d'une IU sont d'une part toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...), et d'autre part certains terrains : sexe masculin, grossesse, sujet âgé ayant des critères de fragilité (cf. infra), insuffisance rénale chronique sévère (clairance de créatinine < 30 mL/mn) et immunodépression grave (sans qu'il soit possible de définir précisément des « niveaux d'immunodépression à risque »). Sont considérés comme « sujets âgés fragiles » les sujets de plus de 75 ans (au-delà très rares sont les sujets sans FDR de complication) et les sujets de plus de 65 ans cumulant au moins 3 critères de fragilité selon la classification de Fried et al. [3] : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible

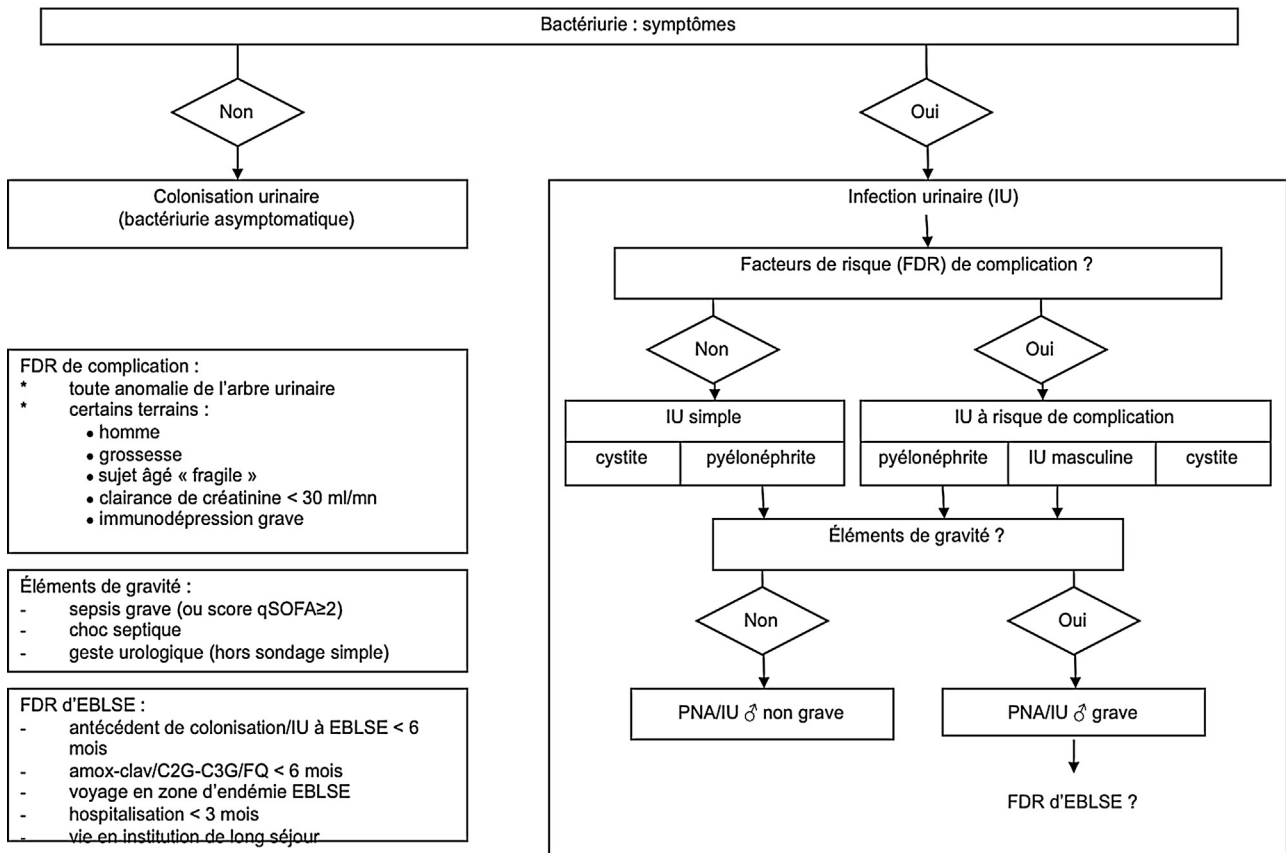


Fig. 1. Terminologie et stratégie de prise en charge globale.

endurance, faiblesse/fatigue activité physique réduite. Ainsi, par rapport aux précédentes recommandations, une forme de critère d'âge est rétablie afin d'aider à identifier les sujets à risque d'évolution moins favorable. A contrario, le diabète n'est plus considéré comme un FDR de complication : si les IU sont plus prévalentes sur ce terrain, les complications ne sont pas plus fréquentes.

Pour les IU avec signes systémiques (IU autres que les cystites), il convient ensuite de rechercher l'existence ou non d'un critère de gravité :

- gravité du sepsis : sepsis grave (Quick SOFA ≥ 2), choc septique [4]
- ou nécessité d'un geste urologique (chirurgical ou interventionnel autre qu'un simple sondage vésical) à risque d'aggravation du sepsis en péri opératoire.

En cas de critère de gravité, il convient enfin de déterminer s'il existe ou non un risque identifié d'IU à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (E-BLSE), du fait de l'impact important sur le choix de l'antibiothérapie probabiliste.

2.3. Outils diagnostiques

2.3.1. Bandelette urinaire (BU)

La BU n'apporte qu'une valeur d'orientation en détectant des leucocytes, (seuil de sensibilité : 10^4 leucocytes/mm³), ou des

Messages clés : terminologie

- Devant un ECBU positif, bien faire la part entre colonisation et infection.
- Devant une IU :
 - distinguer les IU simples et celles à risque de complication
 - identifier les critères de gravité : niveau de gravité du sepsis, mais aussi geste urologique invasif
 - en cas de gravité prendre en compte les facteurs de risque d'infection à E-BLSE
- Les IU masculines ne se résument pas aux prostatites

nitrites, ces derniers signant la présence d'une entérobactérie (les autres microorganismes les plus fréquemment impliqués dans les IU ne produisent pas de nitrites) à forte densité (virage de la réaction au seuil de 10^5 UFC/mL).

Les performances diagnostiques de la BU sont variables selon le sexe. Chez la femme symptomatique, l'intérêt de la BU réside avant tout dans sa valeur prédictive négative élevée (> 95 %) en l'absence d'immunodépression grave : dans ce contexte une BU négative doit faire rechercher prioritairement un autre diagnostic [5]. Chez l'homme symptomatique, l'intérêt de la BU réside au

Tableau 2
Seuils de bactériurie.

Espèces bactériennes	Seuil de significativité (UFC/mL)	
	Homme	Femme
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoque, <i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$

contraire dans une valeur prédictive positive élevée (> 90 %) : la détection de leucocytes ou de nitrites est ici fortement indicatrice d'une IU ; a contrario une BU négative ne permet pas d'écarter le diagnostic d'IU [6,7].

Pour la cystite simple, une BU est le seul examen recommandé. Pour les autres formes d'IU, la BU est optionnelle, un ECBU devant de toute façon être réalisé.

2.3.2. Examen cytotobactériologique des urines (ECBU)

Un ECBU est indiqué devant toute suspicion clinique d'IU, à l'exception des cystites simples, et pour le diagnostic des colonisations nécessitant un traitement (grossesse ; geste urologique programmé). Un ECBU de contrôle est inutile dans le suivi de toute IU (y compris PNA et IU masculines), sauf évolution clinique défavorable.

Pour le diagnostic d'une IU, le seuil de leucocyturie est $\geq 10^4$ /mL pour la méthode traditionnelle en microscopie optique [8]. À noter que ce seuil peut légèrement varier avec les automates de screening automatisés ; il convient donc de se rapporter aux valeurs normales indiquées sur le compte-rendu de l'examen de biologie médicale. Le seuil de bactériurie significative dépend de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient (Tableau 2). Ces seuils sont donnés à titre indicatif : en cas de discordance entre un tableau clinique évident d'IU et une bactériurie ou leucocyturie inférieure au seuil, le tableau clinique prime [9]. À noter qu'il n'y a plus, chez la femme, de distinction de seuil selon qu'il s'agit d'une cystite ou d'une PNA.

Messages clés : outils diagnostiques

- Pour la BU :
 - performances différentes chez la femme (VPN élevée) et chez l'homme (VPP élevée)
- Pour l'ECBU :
 - indispensable avant antibiothérapie pour toute IU sauf cystite simple.
 - inutile en contrôle si évolution favorable.
 - seuil de leucocyturie pouvant varier selon la méthode : se reporter aux valeurs de référence indiquées sur le rendu du résultat.
- seuils de bactériurie simplifiés (plus de distinguer entre cystite et PNA chez la femme)

Tableau 3

Prévalence de l'antibiorésistance en France en 2016 chez les isolats de *Escherichia coli* responsables d'IU communautaires de l'adulte.

< 5 %	Fosfomycine trométamol	Population générale
	Nitrofurantoïne	Population générale
	Aminosides	Population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	Population générale
< 10 %	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillina	Cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillina	Cystite à risque de complication
	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et SMX-TMP	Cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	Population générale
	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et SMX-TMP	IU à risque de complication

2.4. Principes généraux de l'antibiothérapie et épidémiologie de la résistance chez *Escherichia coli*

Pour le choix de l'antibiothérapie, trois paramètres sont à prendre en compte :

- l'efficacité, impliquant que la souche en cause soit sensible à l'antibiotique donné et que la molécule diffuse dans le site infecté ;
- la tolérance, avec un niveau d'exigence adapté à l'histoire naturelle de la pathologie traitée (le pronostic bénin de la cystite simple, pouvant guérir avec une simple cure de diurèse, rend inacceptable un effet secondaire grave, même s'il est très rare) ;
- l'impact écologique sur le microbiote intestinal, si possible le plus faible possible, la hiérarchie, dans l'état actuel des connaissances étant la suivante : impact très faible pour fosfomycine, nitrofurantoïne et pivmécillina ; impact important pour céphalosporines de 3^e génération (C3G), fluoroquinolones et dans une moindre mesure amoxicilline-acide clavulanique et cotrimoxazole ; nécessité d'épargne pour les carbapénèmes.

En pratique, les pourcentages de résistance sont déterminés à partir des données de différents réseaux de surveillance, en se fondant sur *E. coli*, souche très dominante en termes de prévalence et faisant seule l'objet d'un suivi exhaustif (Tableau 3) [10]. Les taux de résistance peuvent être nettement variables selon le terrain. Il faut donc se référer chaque fois que possible au taux de résistance du groupe de patients concernés. Par ailleurs, les taux de résistance sont dépendants des « concentrations critiques » (bornes permettant de distinguer les souches sensibles des souches résistantes lorsqu'il existe une seule concentration critique, ou les souches sensibles des souches

intermédiaires et résistantes lorsqu'il existe deux concentrations critiques).

Dans certaines circonstances, le traitement peut être différé jusqu'au résultat de l'antibiogramme, permettant d'appliquer d'emblée le spectre le plus étroit possible. Dans la plupart des cas, un traitement antibiotique probabiliste s'impose. Le choix doit alors couvrir un pourcentage élevé des bactéries potentiellement en cause selon un niveau de risque d'antibiorésistance adapté au contexte clinique :

- risque ≤ 20 % pour les cystites simples (environ 50 % de guérison spontanée – et risque très faible de transformation en PNA) [11,12] ;
- risque ≤ 10 % pour les PNA, les IU masculines, les cystites gravidiques et les autres cystites à risque de complication.

Plusieurs éléments sont à souligner :

- depuis 2014, le CA-SFM/EUCAST recommande de rendre pour l'amoxicilline-acide clavulanique deux résultats, l'un s'appliquant aux cystites (avec une concentration critique 4 fois plus élevée en ce cas) et l'autre aux autres infections. Ainsi, une même souche peut être rendue S pour une cystite et R pour une PNA ; dans ce contexte la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique en appliquant les concentrations critiques dédiées aux cystites se situe autour de 10 % alors qu'elle est comprise entre 30 et 40 % avec la concentration critique s'appliquant aux autres situations [13] ;
- le pivmécillinam avait vu son efficacité sous-évaluée dans des observatoires anciens : avec la méthodologie actuelle le taux de sensibilité est élevé dans les cystites simples (> 90 %) compatible avec un usage probabiliste [14] ;
- la résistance aux fluoroquinolones est devenue globalement préoccupante, étant particulièrement variable selon le terrain, avec un surrisque bien documenté de résistance pour les sujets ayant été exposé à la classe dans les 6 derniers mois (et quelle qu'en ait été l'indication) [10,15–18] ;
- la résistance aux C3G a beaucoup progressé, atteignant globalement 5 %, avec là aussi de nettes variations selon le terrain, la production d'une BLSE étant le principal mécanisme de résistance [10]. Les antibiotiques restant actifs sur les souches de *E. coli* producteurs de BLSE sont la fosfomycine-trométamol (> 98 %), la nitrofurantoïne (> 90 %), le pivmécillinam (70–90 %), les aminosides (avec un net avantage de l'amikacine sur la gentamicine : 90 % de sensibilité versus 65–70 %), la céfoxitine (90 %), la témocilline (60–90 % cf. infra) et la pipéracilline-tazobactam (> 80 %). Les E-BLSE demeurent très sensibles aux carbapénèmes (> 99 % chez *E. coli*) ; cependant, afin de préserver au maximum cette classe de dernier recours, il convient de privilégier les alternatives chaque fois que possible.
- la témocilline est un dérivé des carboxypénicillines résistant à l'hydrolyse de nombreuses β -lactamases, disponible en France dans l'indication IU depuis 2015. Cette molécule à spectre étroit (bacilles à gram négatif aérobies) est potentiellement très intéressante pour l'épargne des carbapénèmes [19–21]. Cependant, il persiste une incertitude quant à son

évaluation in vitro avec trois référentiels différents dans l'intitulé d'AMM ; avec la concentration critique la plus exigeante (8 mg/L) retenue en 2015 par l'instance française (CA-SFM) dans l'attente d'une harmonisation européenne, le taux de résistance de *E. coli* reste globalement faible (< 10 %) mais est nettement majoré pour les E-BLSE (40 %) [22,23]. Dans l'état actuel du dossier, son positionnement concerne donc uniquement les infections documentées à souche sensible ;

- le triméthoprim (TMP) est désormais disponible en France. Les taux actuels de sensibilité chez *E. coli* apparaissent quasi superposables à ceux de l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (SMX-TMP communément dénommée cotrimoxazole) du fait de la rareté des souches résistantes au TMP mais sensibles aux sulfamidés [24]. La différence de sensibilité entre les deux molécules oscille entre 2 et 3 %. Dans l'enquête TMP-UR menée par l'ONERBA en 2016, 2,6 % des souches sensibles au cotrimoxazole étaient résistantes au TMP [25]. Deux séries françaises sont en faveur d'un taux de résistance inférieure à 20 % pour les souches de *E. coli* responsables de cystites simples collectées auprès de médecins généralistes : 12 % selon un observatoire normand en 2011–2012 [26] et 17,5 % selon une étude en France entière en 2014 [27].

Les données issues des réseaux de l'ONERBA entre 2013 et 2016 montrent un taux de résistance au cotrimoxazole entre 20 et 22 % (sachant que les cystites simples non récidivantes ne font pas en principe l'objet d'un ECBU) [10].

Des données complémentaires sont donc nécessaires afin de préciser la prévalence de la résistance au TMP dans la cystite simple par rapport au seuil fixé de 20 %.

Messages clés : épidémiologie

- taux de résistance variables selon les sous-groupes de patients.
- augmentation préoccupante de la résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones et dans une moindre mesure aux C3G.
- émergence des E-BLSE atteignant des taux significatifs (≈ 5 %) dans la communauté.
- incertitude sur le taux de résistances du triméthoprim ne permettant pas une indication en probabiliste.
- absence d'augmentation de la résistance pour fosfomycine-trométamol
- faible taux de résistance (< 10 %) pour pivmécillinam confortant son positionnement dans la cystite simple.

2.5. Cystites

2.5.1. Cystite simple

La stratégie recommandée reste un traitement probabiliste guidé par une simple BU, sans ECU préalable.

Le traitement fait appel (Fig. 2) :

- en 1^{re} intention à la fosfomycine trométamol en dose unique (I-A) qui cumule maints avantages (très peu de résistance acquise, bons coefficients d'éradication clinique et microbiologique, bonne tolérance, monoprise favorisant l'observance, effet présumé négligeable sur le microbiote) [28–31] ;
- en 2^e intention au pivmécillinam pendant 5 j (I-A) (mêmes avantages hormis la durée de traitement) [32–34].

Aucun choix de 3^e intention probabiliste n'est optimal :

- il n'est pas recommandé d'utiliser les fluoroquinolones (accord professionnel) dans cette situation compte-tenu de leur pression de sélection et pour réserver cette classe à des infections plus sévères [35] ;
- il n'est pas recommandé d'utiliser la nitrofurantoïne (accord professionnel) dans cette indication en France compte-tenu de son positionnement réglementaire, lui-même sous-tendu par un risque de toxicité très rare mais grave [36] ;
- le taux de résistance pour cotrimoxazole (SMX-TMP) et le TMP est proche de 20 % [10].

Aussi, pour les très rares situations où ni la fosfomycine trométamol, ni le pivmécillinam ne seraient indiqués est-il proposé un ECU pour guider une stratégie d'antibiothérapie documentée selon les mêmes modalités que les cystites aiguës à risque de complication documentées (cf. infra) (accord professionnel).

Il est inutile de prévoir une réévaluation systématique, mais il faut conseiller de re-consulter en l'absence de guérison clinique, en sachant que les signes fonctionnels mettent fréquemment 2–3 j à s'atténuer. En cas d'échec (défini par la persistance des signes sans amélioration après 3 j), un ECU est alors indiqué, avec une stratégie de choix calquée sur celle des cystites à risque de complication (cf. infra).

En cas d'échec et retraitement, ou en cas de cystite à E-BLSE, la durée de traitement n'est pas modifiée dès lors que la souche est pleinement sensible à la molécule utilisée.

2.5.2. Cystite à risque de complication

Un ECU doit être systématiquement réalisé (II-B). Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication. En cas de suspicion de rétention aiguë d'urine, une mesure simplifiée du résidu vésical post-mictionnel par ultrasons (exemple : Bladder-scanTM) doit être réalisée ou, à défaut, une échographie de l'appareil urinaire. Cette mesure est particulièrement utile chez les personnes âgées.

Pour l'antibiothérapie (Fig. 3), le principe fondamental est de la différer chaque fois que possible pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme (accord professionnel). En effet, sur

Messages clés : cystites simples

- fosfomycine trométamol en 1^{ère} intention, pivmécillinam en 2^e intention.
- suppression des fluoroquinolones et du céfixime pour le traitement probabiliste des cystites simples.
- stratégie selon l'ECU pour les rares situations de double contre-indication à fosfomycine trométamol et pivmécillinam, ou en cas d'échec.

ce terrain, le risque d'antibiorésistance est beaucoup plus élevé que dans la cystite simple du fait de la pathologie urinaire ou de comorbidités pouvant nécessiter des traitements antibiotiques répétés. Éviter la prescription d'un antibiotique à large spectre, même pendant une durée courte, permet de préserver l'écologie bactérienne de ces patientes, et de faciliter le traitement des épisodes ultérieurs en évitant la sélection de bactéries multi-résistantes. En fonction des données de l'antibiogramme, il convient de retenir la molécule à l'efficacité la mieux démontrée et à la pression de sélection présumée la plus faible possible (IV-C), soit en 1^{ère} intention l'amoxicilline (7 j), en 2^e le pivmécillinam (7 j), en 3^e la nitrofurantoïne (7 j), en 4^e la fosfomycine trométamol (3 doses espacées chacune de 48 h), en 5^e le TMP (5 j).

Dans les cas – devant rester rares – où il n'apparaît pas possible de différer le traitement (patient très symptomatique...), la nitrofurantoïne et la fosfomycine-trométamol peuvent être utilisées :

- la nitrofurantoïne (III-B) (sauf chez l'insuffisant rénal connu (clairance de la créatinine < 40 mL/mn) compte-tenu d'un faible risque de résistance et d'une efficacité la mieux établie, y compris sur les E-BLSE [37] ;
- la fosfomycine trométamol (III-B) qui reste active sur plus de 95 % des *E. coli* isolés de cystites à risque de complication, sans différentiel net avec la prévalence de la résistance dans les cystites simples [38–40] et a l'avantage d'un excellent profil de tolérance. Cependant, son efficacité est moins validée dans la cystite à risque de complication et le schéma à 3 doses reste actuellement hors AMM.

Céfixime et fluoroquinolones (proposées en 2^e intention jusqu'en 2015 en probabiliste) ne sont plus recommandées (accord professionnel) au regard d'un impact écologique conséquent, et de résistances sur ce terrain nettement plus élevées que pour la nitrofurantoïne et la fosfomycine trométamol.

Les données sont, pour l'instant, trop parcellaires pour recommander dans cette stratégie probabiliste le pivmécillinam (accord professionnel). La réévaluation doit être systématique, dès les résultats de l'antibiogramme, en appliquant alors les critères du choix du traitement différé.

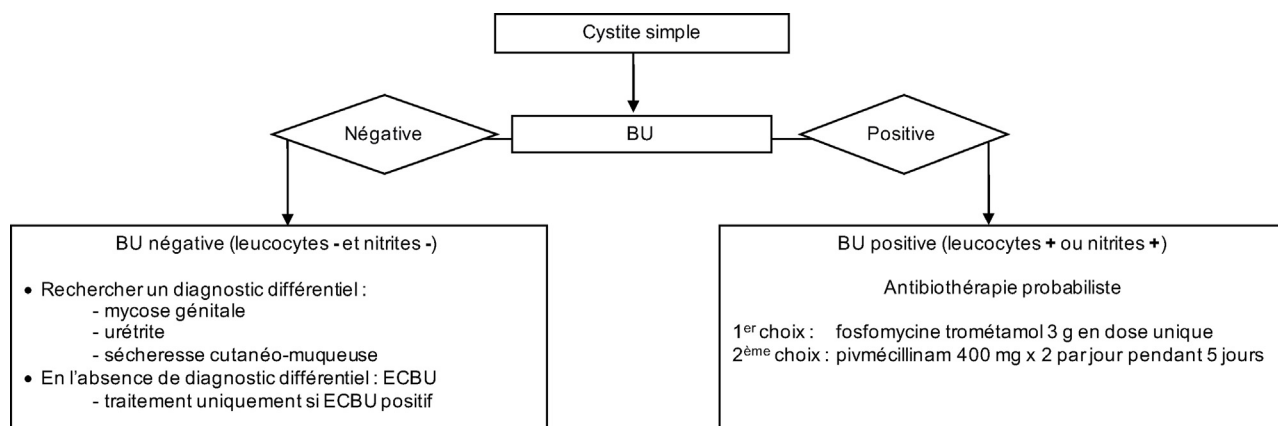


Fig. 2. Cystite simple.

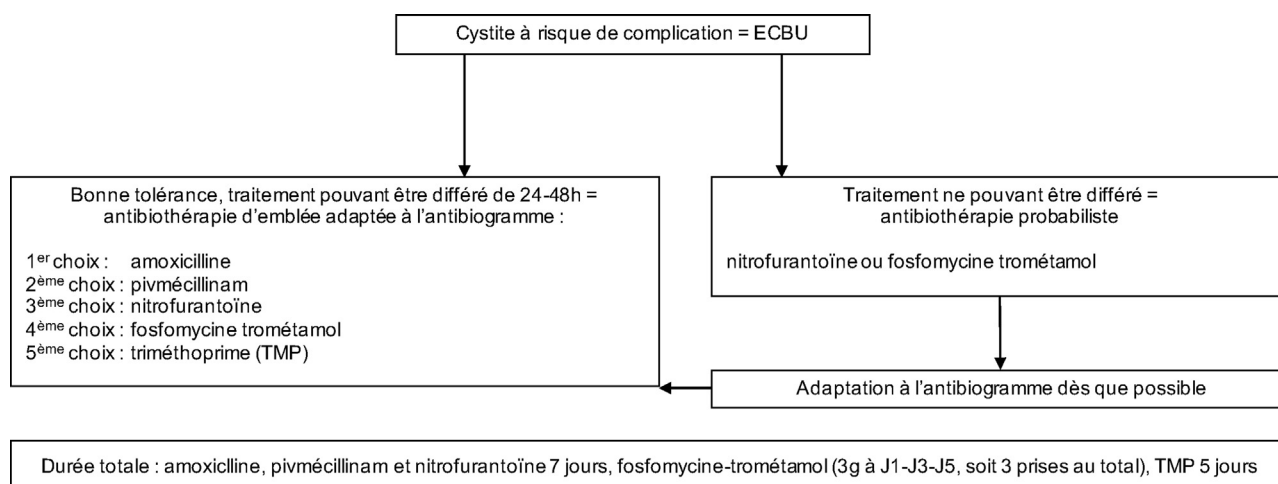


Fig. 3. Cystite à risque de complication.

Le reste du suivi est identique à celui de la cystite simple : ni consultation, ni ECBU systématique.

Messages clés : cystites à risque de complication

- différer le traitement afin de choisir une molécule d'emblée adaptée aux résultats de l'antibiogramme.
- Dans les rares cas de traitement probabiliste, nitrofurantoïne en 1^{ère} intention (sauf chez l'insuffisant rénal connu avec clairance de la créatinine < 40 L/mn) et fosfomycine trométamol en 2^e intention.
- suppression des fluoroquinolones et du céfixime pour le traitement probabiliste des cystites à risque de complication.

- celles associées à un ou plusieurs FDR de complication (notamment vessie neurologique) [42] ;
- celles, les plus fréquentes, survenant en l'absence de toute uropathie ou autre FDR de complication.

Pour les premiers épisodes de récurrence, un ECBU est indiqué (IV-C). Chez la femme non ménopausée il convient de s'assurer de la normalité de l'examen clinique (en particulier pelvien et urétral) et de vérifier l'absence de trouble mictionnel (voir le site de l'Association française d'urologie : <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/troubles-de-la-miction.html>) vérifié par l'interrogatoire et si possible par la réalisation d'un calendrier mictionnel (disponible sur le site de l'Association française d'urologie) ; en ces cas il est recommandé de ne pas faire d'autre investigation (II-B) [42].

Dans les autres situations, un bilan doit être discuté, comprenant au minimum une échographie des voies urinaires avec mesure du résidu post-mictionnel, et selon le contexte débit-métrie urinaire associée ou non à un bilan urodynamique, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie par voie rétrograde et évaluation gynécologique (IV-C).

Le traitement des cystites récurrentes avec FDR de complication relève d'une concertation multidisciplinaire, associant

2.5.3. Cystite récurrente

Définies par au moins 4 épisodes sur 12 mois [41], les cystites récurrentes connaissent deux formes :

infectiologue, urologue, gynécologue et radiologue. De telles stratégies adaptées au cas par cas ne peuvent faire l'objet de recommandations codifiées.

Le traitement des cystites récidivantes sans FDR de complication est le suivant (Fig. 4):

- le traitement curatif des épisodes aigus est similaire à celui d'une cystite simple. Dans cette indication l'administration de nitrofurantoïne est non recommandée (risque de toxicité grave favorisée par les ré-introductions). Après éducation, certaines patientes peuvent relever d'un auto-traitement : BU par la patiente puis antibiothérapie si BU positive ; cette stratégie qui mérite une réévaluation périodique (2 fois par an) permet de limiter la durée de l'inconfort, de réduire l'exposition antibiotique par rapport à une stratégie d'antibioprophylaxie prolongée, et finalement de mieux cadrer certaines pratiques d'automédication (II-B) [43,44] ;
- pour la prophylaxie, diverses mesures non antibiotiques peuvent être proposées, bien que leur efficacité soit diversement étayée [45] : (a) apports hydriques suffisants (1,5 L/24 h), mictions non-retenues et une régularisation du transit intestinal (IV-C) ; (b) le cas échéant (mais il est rare en France), arrêt des spermicides (III-C) ; (c) apport de canneberge en veillant à une dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine (IV-C) ; (d) œstrogènes en application locale chez la femme ménopausée après avis gynécologique (IV-C) ;
- l'antibioprophylaxie au long cours est à éviter au maximum, car si elle est efficace (moindre fréquence des cystites), elle expose à des risques de résistance et de toxicité dont les patientes doivent être prévenues, tandis qu'elle ne change pas l'histoire naturelle (rechutes très fréquentes à l'arrêt) (I-A) [46]. La nitrofurantoïne ne doit plus être utilisée dans cette indication du fait de complications graves très corrélées à la durée (fibrose pulmonaire, hépatite fulminante) (IV-C). Les β -lactamines et les fluoroquinolones, molécules précieuses pour les traitements curatifs des PNA, sont à épargner (accord professionnel). Le TMP, attractif dans cette indication (I-A), est de nouveau disponible en France. À défaut, se discutent le cotrimoxazole (SMX-TMP ; avantage : molécule bien validée dans cette indication ; inconvénients : effet sur le microbiote, incidents allergiques graves restant toutefois rares) et la fosfomycine trométamol (avantage : faible impact sur le microbiote ; inconvénients : moins validée, molécule précieuse en traitement curatif des cystites) (I-A) [47,48]. En pratique l'antibioprophylaxie ne se discute que chez les patientes souffrant d'au moins un épisode par mois, et lorsque les autres mesures ont échoué. Pour les cystites post-coïtales, la prise d'antibiotiques est recommandée 2 h avant ou 2 h après la relation sexuelle, sans dépasser le rythme d'administration de la prophylaxie continue. Les posologies optimales restent inconnues [46]. Ont été validées dans les années 1980 pour le SMX-TMP des posologies de 200–400 mg/j ou de 400–800 mg/j, et pour le TMP des posologies de 100 mg/j à une période où la prévalence de la résistance des entérobactéries était bien plus faible pour les deux molécules. Le TMP étant disponible en France exclusivement sous forme de comprimé à 300 mg, il est proposé

de retenir pour la posologie quotidienne de TMP un demi-comprimé, soit 150 mg, et de maintenir pour SMX-TMP la posologie de 400–800 mg/j (dans les deux cas prise au coucher pour la prophylaxie continue). Pour la fosfomycine trométamol une étude a validé un sachet de 3 g tous les 7 j (IV-C) [49].

La surveillance est purement clinique. Il est recommandé de ne pas effectuer d'ECBU systématique, l'objectif des traitements étant le contrôle des symptômes et non la stérilisation des urines. Un ECBU reste nécessaire en cas d'échec clinique.

Messages clés : cystites récidivantes

- examen clinique pelvien, recherche de troubles mictionnels et approche multidisciplinaire en cas d'épisodes très fréquents (> 1/mois)
- jusqu'à un épisode par mois : traitement curatif, auto-déclenché par la patiente
- plus d'un épisode par mois : antibioprophylaxie seulement si échec des autres mesures (TMP ou fosfomycine trométamol ; jamais ici de nitrofurantoïne)

2.6. Pyélonéphrites

2.6.1. Cadre général

Les PNA de la femme s'envisagent très différemment selon qu'il existe ou non des critères de gravité (Fig. 5). Les PNA de l'homme et les formes gravidiques sont discutées chapitres 6 et 7.

Dans tous les cas une BU est conseillée (IV-C) et l'ECBU doit être systématique (II-C). Les autres examens biologiques et d'imagerie dépendent de la forme de PNA.

La plupart des PNA relèvent d'une prise en charge ambulatoire, d'emblée ou après une brève surveillance hospitalière (II-B) [50]. Les indications d'hospitalisation sont : signe de gravité, forme hyperalgique, incertitude diagnostique, vomissements rendant le traitement oral impossible, doute concernant l'observance ou la possibilité de surveillance (situation d'isolement), traitement antibiotique à prescription hospitalière (rares situations de poly-allergie ou de multirésistance), décompensation d'une comorbidité.

Dès l'ECBU réalisé, une antibiothérapie probabiliste est instaurée, à réévaluer dès que possible selon les résultats de l'antibiogramme (II-B) [51]. Le choix antibiotique initial et la durée totale de traitement dépendent de la forme de PNA. La stratégie de relais est la même quelle que soit la forme clinique, pour un spectre le plus étroit possible au regard des données de l'antibiogramme et pour un traitement oral sauf circonstances particulières (infection non encore contrôlée, notamment en cas de résistance au schéma probabiliste ; voie orale impossible).

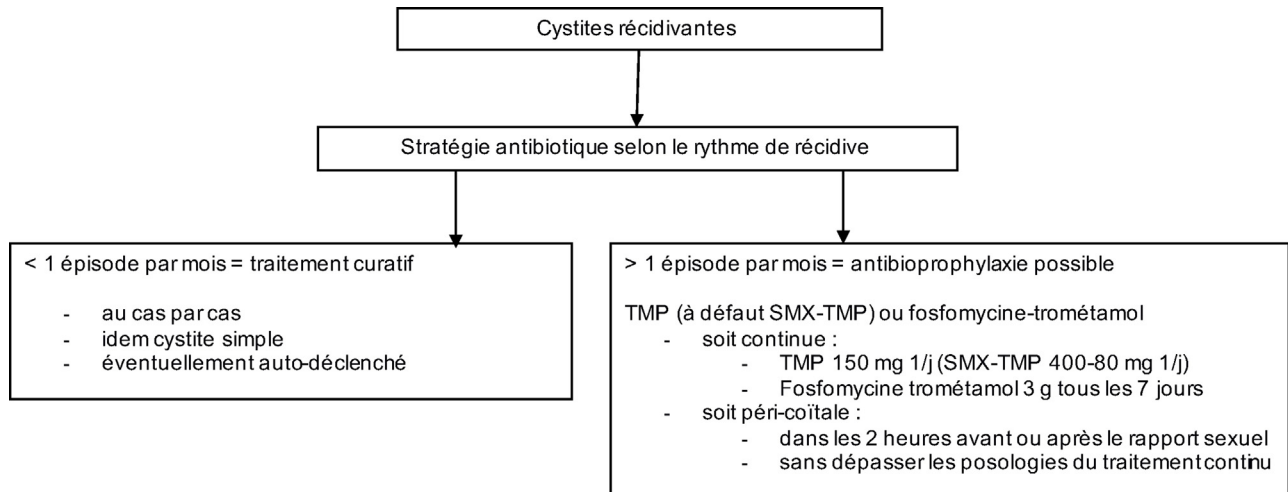


Fig. 4. cystite récidivante.

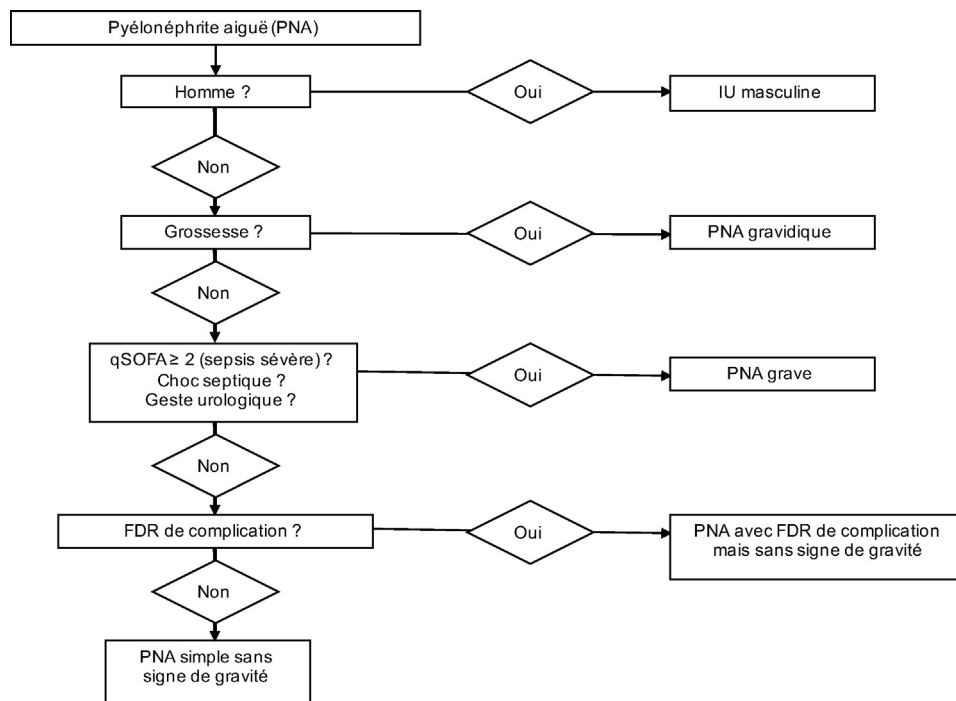


Fig. 5. Prise en charge globale des pyélonéphrites.

En cas d'obstacle, sa levée est un élément essentiel pour le contrôle de l'infection : dépistage des PNA sur globe vésical (en ayant le « Bladder-scan™ » facile, notamment chez les sujets âgés) et sondage si nécessaire ; recherche d'un obstacle pyélo-urétéral nécessitant un drainage instrumental ou chirurgical (accord professionnel).

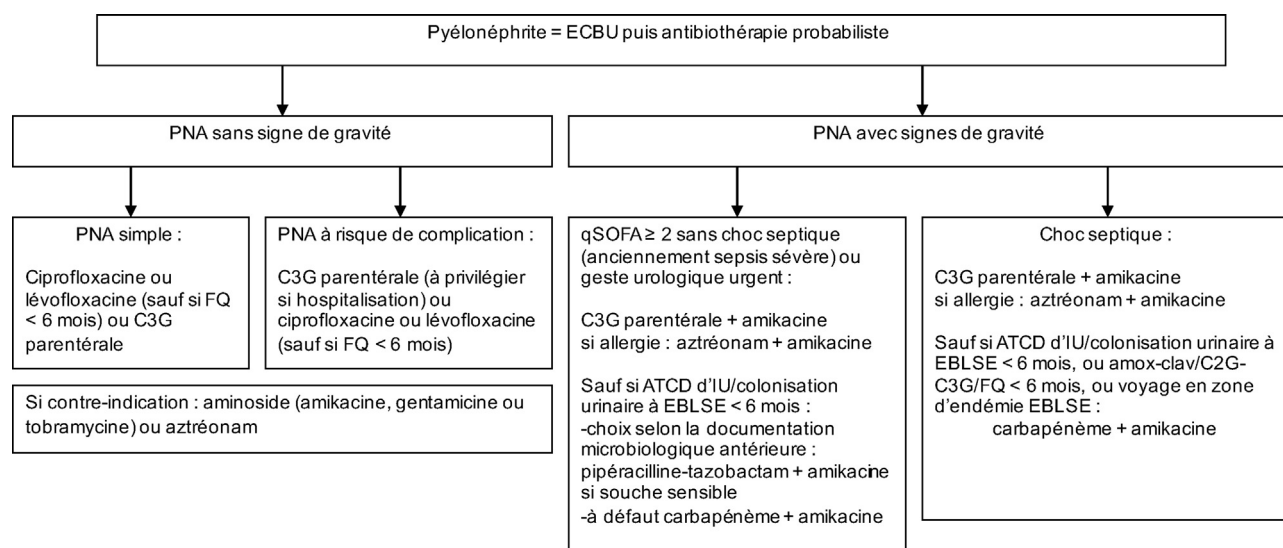
2.6.2. Pyélonéphrite sans élément de gravité

Les hémocultures sont inutiles, sauf en cas de doute diagnostique. NFS, CRP, créatininémie ne sont recommandées que pour les PNA avec FDR de complication (III-C) [52,53].

Pour l'imagerie, la stratégie est la suivante : abstention possible pour un premier épisode de PNA simple non hyperalgique d'évolution rapidement favorable [54] (III-B) ; échographie pour

les autres formes de PNA simple ; uroscanner ou à défaut échographie (en cas de contre-indication ou d'indisponibilité) dans les 24 h pour les PNA à risque de complication, pour les formes hyperalgiques, et en cas d'évolution défavorable à 72 h d'antibiothérapie.

2.6.2.1. PNA simples. Pour les PNA simples, l'antibiothérapie probabiliste (Fig. 6) repose en priorité sur une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine), sauf prescription antérieure de cette classe antibiotique dans les 6 mois pour quelque raison que ce soit (I-A) [55,56]. Les fluoroquinolones cumulent maints avantages : excellente biodisponibilité (toutefois moindre pour loméfloxacine et norfloxacine de ce fait non retenues ici), traitement par voie orale d'emblée, schéma court (7 j),



C3G parentérale = céfotaxime ou ceftriaxone
 carbapénème = imipénème ou méropénème (ertapénème seulement en relais)
 EBLSE = entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu

Fig. 6. Traitement probabiliste des pyélonéphrites (PNA).

moindre effet sur la sélection d'E-BLSE que les C3G. La limite est un taux de résistance hétérogène selon la population considérée et l'écologie locale, dépassant désormais 10 % pour l'ofloxacine de ce fait non proposée en probabiliste, mais restant inférieur à 10 % pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine dans les PNA simples en l'absence d'exposition à la classe dans les 6 mois précédents [10,18,57]. En cas de prise de fluoroquinolones dans les 6 mois, l'alternative est une C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone, seule cette dernière étant disponible en ville) [58]. En cas de contre-indication se discutent un aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam (à prescription hospitalière) [59]. Les C3G par voie orale ne sont pas recommandées en traitement d'attaque (accord professionnel) [60,61].

Les durées recommandées de traitement des PNA simples sont de 7 j pour les fluoroquinolones et les bêta-lactamines injectables, et de 10 j pour les autres molécules antibiotiques (B-II). De rares études validant une durée de traitement des PNA simples par 5 j de FQ méritent confirmation [62,63]. La durée peut être abaissée à 5 j pour les rares cas relevant d'un aminoside tout au long du traitement (accord professionnel) [64].

2.6.2.2. PNA sans signe de gravité mais avec FDR de complications. Celles-ci relèvent de la même stratégie d'antibiothérapie probabiliste, en privilégiant les C3G par voie injectable (antibiorésistance plus élevée pour cette population, en particulier vis-à-vis des fluoroquinolones) (accord professionnel) [10,18].

La durée de traitement des PNA à risque de complication est (hors grossesse) de 10 à 14 j (II-B) : si la bactérie en cause est sensible à l'antibiothérapie probabiliste et l'évolution rapidement favorable une durée de 10 j est suffisante (accord professionnel). Toutefois certaines situations peuvent nécessiter des traitements

plus prolongés, à discuter au cas par cas (cf. PNA grave infra) (IV-C).

La durée de traitement des IU masculines fait l'objet d'une recommandation spécifique (chapitre 7).

Antibiothérapie de relais. Guidée par l'antibiogramme (Fig. 7), elle relève en priorité de l'amoxicilline pour les PNA à souche sensible ; se discutent sinon amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine), céfixime ou cotrimoxazole (SMX-TMP).

Une stratégie spécifique aux E-BLSE a été définie (Tableau 4), cherchant à épargner au maximum les carbapénèmes, a fortiori dans le contexte des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) émergentes. Cette stratégie E-BLSE est à moduler au cas par cas en fonction des co-résistances et aussi des éléments anticipés de tolérance ; en particulier, la monothérapie d'aminoside pendant une durée de 5 j peut entraîner une toxicité rénale ou cochléo-vestibulaire qu'il faut bien prendre en compte dans la balance bénéfice-risque. ([65]).

La surveillance est exclusivement clinique, l'ECBU de contrôle n'étant indiqué qu'en cas d'échec clinique sous traitement ou de récurrence symptomatique (IV-C).

2.6.3. Pyélonéphrite grave

La présence d'un critère de gravité (score Quick SOFA ≥ 2 [4], sepsis grave, choc septique, mais aussi indication à un geste de drainage hors sondage vésical simple) implique une stratégie encore plus sécurisée, tant pour les examens complémentaires que pour les choix antibiotiques.

Hémocultures, NFS, CRP, urée, créatininémie sont ici systématiques (IV-C). Un uroscanner (ou une échographie en cas de

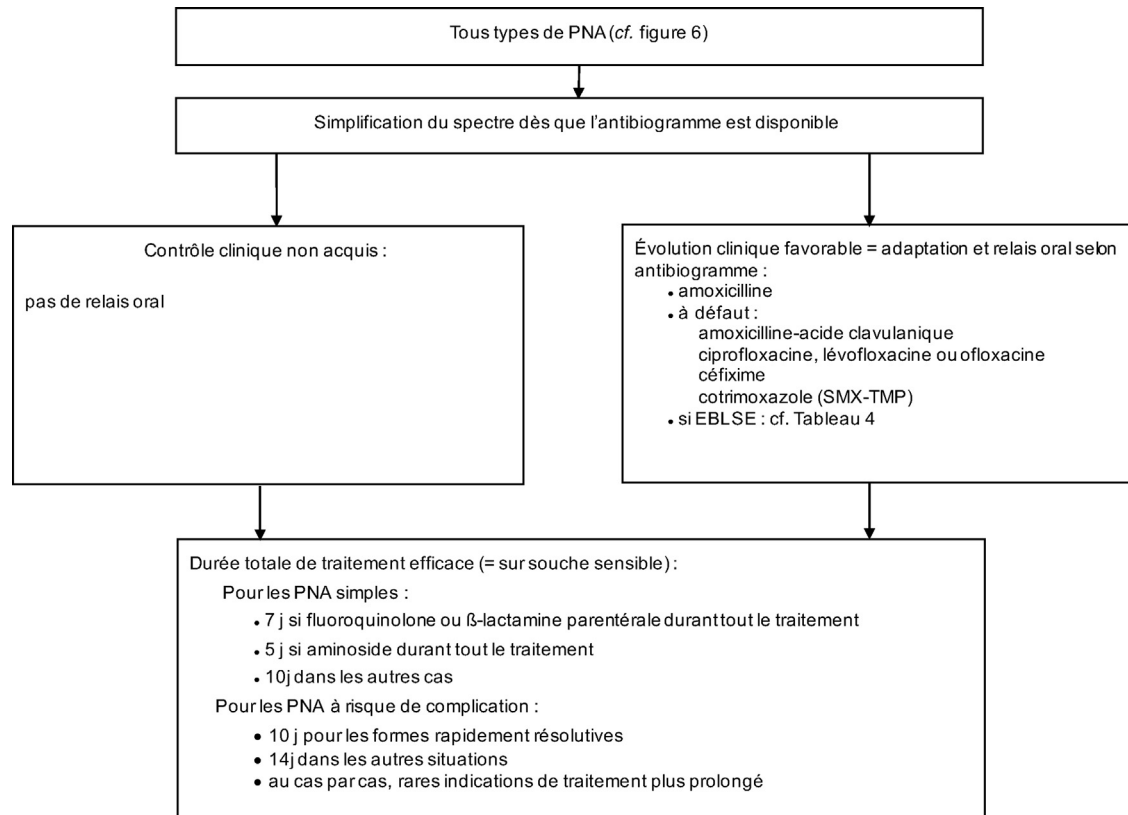


Fig. 7. Traitement de relais des pyélonéphrites (PNA).

Tableau 4

Antibiothérapie documentée des pyélonéphrites à entérobactérie productrice d'EBLSE de la femme non enceinte.

1 ^{er} choix	Ciprofloxacine, ou lévofloxacine Cotrimoxazole (SMX-TMP)
2 ^e choix	Amoxicilline-acide clavulanique
3 ^e choix	Céphamycine (céfoxitine) Ou pipéracilline-tazobactam Ou témocilline
4 ^e choix	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
5 ^e intention	carbapénème (imipénème ou méropénème, ertapénème en relais)

Choix à moduler selon le terrain et les éléments de tolérance, et les modalités d'administration.

contre-indication) est indiqué, le plus souvent en urgence et au plus tard dans les 24 h (IV-C).

Pour l'antibiothérapie probabiliste (Fig. 16), il n'y a aucune place pour les fluoroquinolones, le taux de résistance étant trop élevé pour ces formes pour lesquelles le risque d'échec initial doit être minimal.

Pour tous les cas de PNA grave, une bithérapie associant une β-lactamine avec aminoside est recommandée (bactéricidie rapide, synergie avec la β-lactamine associée, forte concentration intrarénale) (II-B) [66–68]. Seule l'amikacine est désormais ici préconisée afin de mieux couvrir l'éventualité d'une E-BLSE (le risque de résistance croisée étant nettement plus faible avec amikacine qu'avec gentamicine ou tobramycine).

Le choix de la β-lactamine dépend de l'appréciation du risque d'infection à E-BLSE et de critères de gravité :

- les patientes présentant des éléments de gravité du sepsis ($qSOFA \geq 2$, anciennement sepsis sévère) sans choc septique, ou devant bénéficier d'un geste urologique, et n'ayant aucun antécédent d'IU ou de colonisation à E-BLSE dans les 6 mois, relèvent d'une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) associée à l'amikacine (cet aminoside étant à forte probabilité de couvrir une éventuelle E-BLSE non prédite par l'anamnèse alors que la C3G est le plus souvent inefficace) (IV-C). En cas d'antécédent d'IU ou de colonisation urinaire à E-BLSE dans les 6 mois, le traitement probabiliste doit prendre en compte le risque (I-A). Chaque fois que possible il convient de tenir compte des données microbiologiques antérieures (par exemple, recours à pipéracilline-tazobactam en cas d'antécédent de E-BLSE documentée comme sensible à cet antibiotique) (accord professionnel). À défaut, le choix probabiliste reposera sur un carbapénème (imipénème ou méropénème) associé à l'amikacine ; en effet les carbapénèmes restent le traitement de référence des infections les plus graves à E-BLSE [69] ;
- pour les patients en situation de choc septique, les facteurs de risque de BLSE pris en compte sont plus larges. Non seulement une IU ou une colonisation urinaire à E-BLSE au cours des 6 mois précédents, mais également la prise d'amoxicilline-acide clavulanique, de C2G, de C3G ou de fluoroquinolone dans les 6 mois, ainsi qu'un voyage en zone

d'endémie d'E-BLSE ou hébergement en long séjour doivent faire modifier le schéma d'antibiothérapie probabiliste pour une association carbapénème + amikacine [70,71]. Au regard de l'extrême gravité du choc septique, il est recommandé ici d'avoir recours aux carbapénèmes (accord professionnel).

En cas d'allergie aux C3G ou aux carbapénèmes, l'alternative est l'aztréonam.

Tous ces schémas méritent une réévaluation à 48 h, en cherchant à restreindre au maximum le spectre, avec les mêmes règles que pour les PNA sans élément de gravité.

La durée totale de traitement est de 10 j, certaines situations peuvent nécessiter des traitements plus prolongés à discuter au cas par cas (notamment en cas d'abcès rénal) (IV-C). Tout obstacle doit être levé en urgence, avec une surveillance très attentive : si le geste est salvateur, il peut s'accompagner d'une aggravation transitoire du sepsis.

Le suivi est essentiellement clinique, sans ECBU systématique, même si celui-ci conserve ici des indications ponctuelles, notamment pour les PNA sur lithiase afin d'exclure une infection chronique.

Messages clés : pyélonéphrites

- stratégies différentes selon la forme simple ou avec FDR de complication et l'existence ou non de critères de gravité.
- maintien des fluoroquinolones en traitement probabiliste (ciprofloxacine ou lévofloxacine) des PNA simples sans signe de gravité, et sans exposition aux quinolones dans les 6 derniers mois.
- prise en compte du risque E-BLSE pour le traitement probabiliste des PNA graves.
- recommandations spécifiques pour les PNA documentées à E-BLSE.

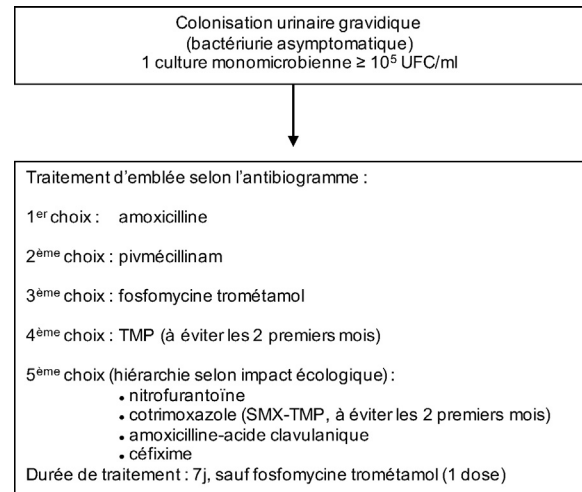


Fig. 8. Traitement des colonisations urinaires gravidiques.

gravidique (uropathie connue, diabète, antécédent de cystite récidivante) pour lesquelles un ECBU sera d'emblée demandé (II-B) [73].

Le traitement doit être systématique (I-A), car permettant de réduire notablement le risque d'IU symptomatique et son retentissement materno-foetal. Il s'agit d'un traitement d'emblée adapté aux résultats d'un antibiogramme (Fig. 8). Il convient de privilégier les molécules ayant le spectre le plus étroit possible, le moindre impact sur le microbiote intestinal et la meilleure tolérance materno-fœtale, soit en 1^{re} intention amoxicilline, en 2^e intention pivmécilline (IV-C) [74], en 3^e intention fosfomycine trométamol (II-B) [75], et en 4^e intention le TMP, et en 5^e intention (par hiérarchie selon l'impact sur le microbiote) nitrofurantoïne, cotrimoxazole (SMX-TMP), amoxicilline-acide clavulanique ou céfixime. Le TMP et le cotrimoxazole (SMX-TMP) doivent être évités les deux premiers mois de la grossesse.

La durée de traitement recommandée est en dose unique pour fosfomycine trométamol et de 7 j pour les autres schémas (II-B) [76]. Un ECBU 8 à 10 j après l'arrêt du traitement est recommandé, suivi d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

À noter que la découverte d'une colonisation urinaire à streptocoque B implique, même pour un titre « non significatif », de réaliser une prévention de l'infection néo-natale en per partum (la colonisation urinaire allant fréquemment de pair avec une colonisation vaginale à risque de persistance ou de rechute) [77]; de surcroît un titre significatif ($\geq 10^5$ UFC/mL) implique un traitement de la colonisation gravidique comme indiqué supra (IV-C) [78].

2.7.2. Cystite gravidique

Un ECBU est ici systématiquement indiqué, avec les mêmes seuils d'interprétation que pour les IU non gravidiques.

Un traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme au regard du risque évolutif vers une PNA. Les critères de choix sont un faible risque de résistance (seuil à 10 % pour cette indication), une efficacité démontrée, un excellent profil de tolérance maternel comme

2.7. Infections urinaires gravidiques

2.7.1. Colonisation urinaire gravidique

Le diagnostic repose sur la positivité d'un ECBU, avec une culture mono microbienne, à un titre $\geq 10^5$ UFC/mL (afin de bien distinguer chez ces patientes asymptomatiques les colonisations des contaminations dues à un prélèvement de mauvaise qualité le seuil retenu est volontairement plus élevé que celui définissant les IU). Idéalement, deux ECBU positifs à la même souche à au moins une semaine d'intervalle sont requis pour le diagnostic, mais pour des raisons pratiques, il est admis qu'un seul ECBU suffise.

Du fait d'un risque de pyélonéphrite de 20–40 % en cas de colonisation urinaire gravidique, un dépistage mensuel de la colonisation est recommandé chez toutes les femmes enceintes à partir du 4^e mois de grossesse [72]. Ce dépistage peut reposer sur une BU (II-B), hormis chez les patientes à haut risque d'IU

Messages clés

- dépistage systématique par BU (par ECBU dans les groupes les plus à risque) à partir du 4^e mois.
- traitement de toute colonisation $\geq 10^5$ UFC/mL, d'emblée guidé par l'ECBU en privilégiant amoxicilline, pivmécillinam et fosfomycine-trométamol.
- En cas de colonisation ou d'IU, ECBU de contrôle 8 à 10 j après la fin du traitement puis surveillance mensuelle par ECBU.
- en cas de culture positive à streptocoque B : traitement de la colonisation si titre $\geq 10^5$ UFC/mL et prophylaxie en per partum quel qu'en soit le titre (car témoin d'une colonisation vaginale).

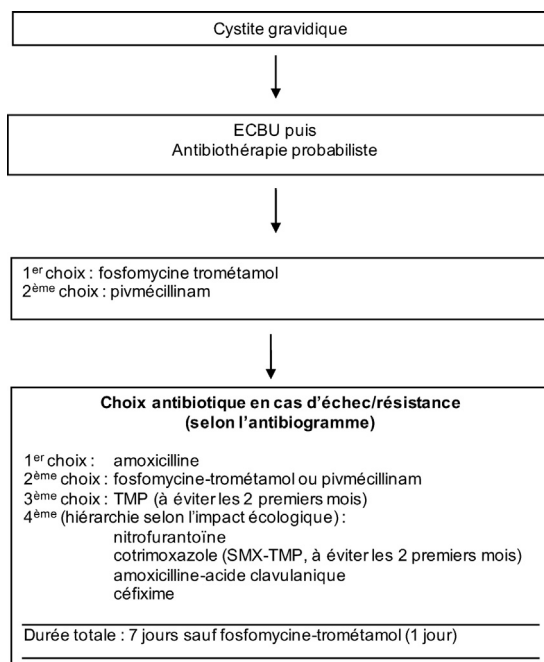


Fig. 9. Traitement des cystites gravidiques.

foetal y compris en termes de pression sur le microbiote intestinal (en cas d'infection néonatale, le principal FDR de E-BLSE est l'exposition de la mère au cours de la grossesse à un antibiotique à fort impact sur le microbiote).

Le seul traitement de 1^{re} intention désormais recommandé (Fig. 9) est la fosfomycine trométamol à dose unique (II-B), car le doute qui a longtemps pesé sur l'équivalence d'efficacité d'un traitement à monodose pour les cystites gravidiques a été levé par les études les plus récentes, tandis que la molécule présente les avantages d'une faible prévalence de l'antibiorésistance, d'une excellente tolérance materno-fœtale, et d'un impact mineur sur le microbiote intestinal [79]. Le pivmécillinam est proposé en 2^e intention (IV-C) [80]. En 3^e intention (éventualité très rare) peuvent se discuter nitrofurantoïne, céfixime ou ciprofloxacine

(seule fluoroquinolone indiquée au cours de la grossesse du fait d'une pharmacovigilance mieux connue et rassurante).

L'antibiothérapie doit être réévaluée dès que possible selon le résultat de l'antibiogramme et l'évolution clinique. Avec un choix de 1^{re} intention par fosfomycine trométamol à monodose, l'éventualité de la nécessité d'un changement thérapeutique est faible au regard de l'écologie actuelle. Lorsqu'un changement est nécessaire, la hiérarchie est la même que pour la colonisation gravidique : amoxicilline en 1^{re} intention, fosfomycine trométamol ou pivmécillinam en 2^e intention (selon ce qui a été pris préalablement) ; TMP en 3^e intention (à éviter les deux premiers mois de grossesse) et en 4^e intention se discutent la nitrofurantoïne (pharmacovigilance très rassurante pour le risque fœtal, mais rares effets secondaires graves pour la mère comme en population générale), cotrimoxazole (SMX-TMP) (à éviter les deux premiers mois de grossesse), amoxicilline-acide clavulanique, céfixime, ciprofloxacine (accord professionnel).

Le traitement recommandé est en dose unique pour fosfomycine trométamol, et d'une durée de 7 j pour les autres schémas (accord professionnel).

Un ECBU 8 à 10 j après l'arrêt du traitement est recommandé, suivi d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement, la découverte d'une colonisation devant conduire à un traitement (accord professionnel).

Messages clés : cystite gravidique

- ECBU systématique puis antibiothérapie probabiliste,
- traitement de la cystite gravidique similaire à celui de la cystite simple : fosfomycine-trométamol en 1^{re} intention, pivmécillinam en 2^e intention.

2.7.3. Pyélonéphrite gravidique

La stratégie rejoint globalement celle des PNA avec facteurs de risque de complications observée en population générale, avec quelques spécificités.

L'ECBU est systématique. Les hémocultures sont indispensables en cas de forme sévère ou de doute diagnostique (fièvre dans un contexte de colonisation urinaire par exemple). Une échographie des voies urinaires est recommandée, en urgence pour les formes sévères ou hyperalgiques. Un avis obstétrical doit être systématique, quel que soit le terme de la grossesse.

L'hospitalisation initiale est usuelle. Un traitement ambulatoire est envisageable avec évaluation initiale hospitalière si toutes les conditions suivantes sont réunies : bonne tolérance clinique, forme non hyperalgique, absence de vomissement, examen obstétrical normal, contexte se prêtant à une surveillance à domicile par des proches, absence d'immunodépression, d'IU récidivantes ou d'uropathie.

L'antibiothérapie des PNA gravidiques sans signe de gravité fait appel en probabiliste à une C3G parentérale [81], la ciprofloxacine peut être une alternative en cas d'allergie aux

bêta-lactamines avec une stratégie de relais cherchant ici à éviter, pour les deux premiers mois de grossesse, le cotrimoxazole (SMX-TMP) (IV-C). L'antibiothérapie des PNA gravidiques avec signe de gravité ou documentée à E-BLSE est comparable à celle décrite en population générale (accord professionnel).

Une surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable, en particulier à 48–72 h de traitement. Un ECBU 8 à 10 j après l'arrêt du traitement est recommandée, suivi d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

Messages clés

- avis obstétrical systématique et hospitalisation initiale fréquente.
- traitement globalement comparable à celui des PNA à risque de complication.

2.8. Infections urinaires masculines

Le terme d'IU masculine a remplacé celui de prostatite, trop réducteur. En effet, si les modalités thérapeutiques peuvent se rejoindre, les IU masculines sont cliniquement très hétérogènes, de formes paucisymptomatiques sans fièvre (dites « cystite like » par les anglo-saxons) jusqu'à des formes avec atteinte parenchymateuse évidente pouvant aller jusqu'au choc septique. Dans certains cas l'atteinte prostatique est cliniquement évidente ; ces tableaux peuvent évidemment être qualifiés de prostatite. Dans d'autres cas, les signes dominants sont ceux d'une PNA. Parfois, tout se résume à des signes fonctionnels urinaires sans manifestation systémique.

En présence de signes fonctionnels urinaires chez un homme, une bandelette urinaire négative ne permet pas d'écarter le diagnostic d'IU (faible valeur prédictive négative), tandis qu'une BU positive conforte la suspicion diagnostique (forte valeur prédictive positive) [6,7]. L'ECBU documente l'infection et guide le traitement. Ainsi, chez l'homme, la BU est conseillée et l'ECBU indispensable. L'hémoculture est indiquée en cas de fièvre [82]. Il est recommandé de ne pas réaliser de dosage de l'antigène spécifique de prostate (PSA) à la phase aiguë de l'infection : négatif, il n'exclut pas une infection prostatique ; positif, il ne fait pas la part avant plusieurs mois entre prostatite, hyperplasie ou cancer sous-jacent (normalisation jusqu'à 6 mois après l'infection) [83] (IV-C).

L'imagerie repose sur l'échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne, en urgence (< 24 h) en cas de sepsis grave, de suspicion de rétention aiguë d'urines ou de lithiase (accord professionnel). L'échographie endorectale est déconseillée à la phase aiguë car très douloureuse ; elle mérite d'être discutée à la phase initiale en cas de suspicion d'abcès prostatique (douleur exquise, évolution défavorable) et alors en alternative à l'IRM, puis à distance à la recherche d'un facteur favorisant à l'IU (adénome, cancer parfois ainsi révélé...). Moins performant pour l'analyse de la prostate, le scanner peut être indiqué pour explorer le reste de l'appareil urinaire en fonction des signes d'appel et de l'évolution.

De nombreuses formes peuvent être gérées en ambulatoire, les critères d'hospitalisation étant ceux des PNA. En réponse à la diversité des formes cliniques, la stratégie thérapeutique est graduée (Fig. 10) : les IU masculines paucisymptomatiques peuvent relever d'une stratégie d'antibiothérapie différée jusqu'aux résultats de l'antibiogramme, dans l'optique de proposer d'emblée le traitement le mieux adapté ; en cas de fièvre ou de mauvaise tolérance de la symptomatologie urinaire, une antibiothérapie probabiliste est indiquée, calquée sur la stratégie des PNA à risque de complication sans élément de gravité, ce qui laisse une large place à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine (IV-C). Même en l'absence d'autre élément clinique préoccupant, une rétention aiguë d'urine ou un terrain d'immunodépression grave imposent l'hospitalisation et une antibiothérapie probabiliste similaire à celle des PNA avec FDR de complication mais sans élément de gravité, privilégiant donc le plus souvent une C3G parentérale (accord professionnel). Les formes avec signe de gravité relèvent d'une bithérapie β -lactamine-amikacine, le choix de la β -lactamine intégrant l'existence ou non de FDR d'E-BLSE.

Même en l'absence d'une symptomatologie prostatique, il est impossible d'exclure une telle composante à l'infection [84] ; aussi dans l'état actuel des connaissances, l'antibiothérapie de relais doit toujours privilégier les molécules à bonne diffusion prostatique (accord professionnel).

Les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine lorsque la souche est documentée sensible) sont les molécules de référence pour le traitement des IU masculines (II-B) : leur diffusion prostatique est excellente, et leur efficacité sur souche sensible bien démontrée ; ainsi, à la différence des IU de la femme, elles sont à privilégier pour le traitement des IU masculines documentées à bactérie sensible, même lorsque d'autres molécules à spectre plus étroit sont disponibles, du fait de cette excellente diffusion prostatique.

Le cotrimoxazole (SMX-TMP) est une alternative pour le traitement des IU masculines dues à une bactérie sensible : sa diffusion prostatique est bonne, mais les données cliniques d'efficacité sont moins nombreuses (III-C). Le TMP ne peut être encore positionné dans cette indication, les données cliniques étant limitées.

Lorsque ni les fluoroquinolones ni le cotrimoxazole (SMX-TMP) ne peuvent être utilisés, notamment pour les IU à E-BLSE, différentes alternatives sont proposées (Tableau 5) sur la base des données de diffusion et de petites séries cliniques (III-C). Le traitement des IU à entérocoque et autres espèces microbiennes rares ne peut être codifié en l'état de la littérature scientifique.

L'échec thérapeutique peut être favorisé par l'absence de correction d'un trouble urologique sous-jacent (IV-C) [85].

Aucune donnée ne permet à ce jour de moduler la durée de traitement en fonction de la présentation clinique initiale. Une durée de traitement de 14 j est recommandée pour les infections traitées par fluoroquinolones ou cotrimoxazole (SMX-TMP), sauf dans les rares cas d'abcès pouvant nécessiter un traitement prolongé (IV-C) [86]. Un traitement prolongé jusqu'à 21 j doit être discuté en cas d'uropathie sous-jacente non corrigée, ou lorsque le traitement fait appel à d'autres molécules qu'une

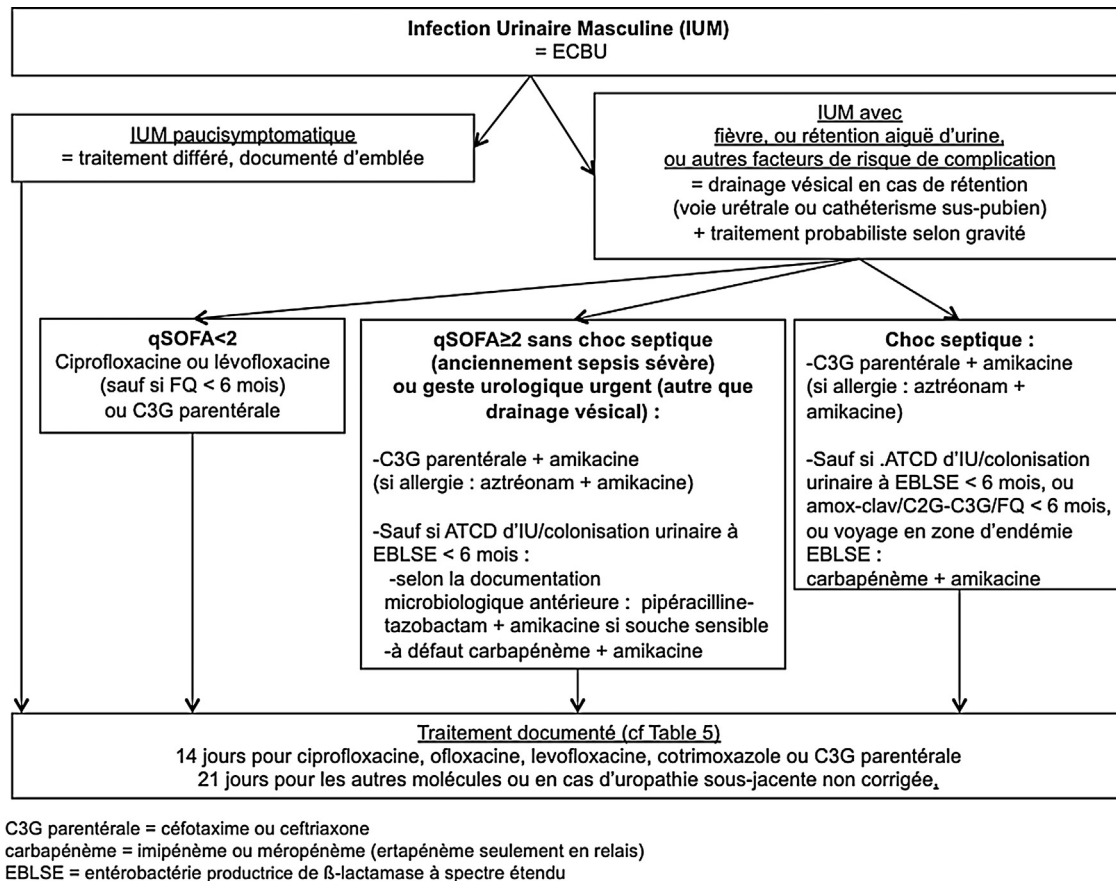


Fig. 10. Stratégie de prise en charge des infections urinaires masculines.

Tableau 5

Traitement des infections urinaires masculines documentées.

	Entérobactéries non BLSE	Entérobactéries BLSE
1 ^{er} choix	Ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine	Ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine
2 ^e choix	cotrimoxazole (TMP-SMX)	Cotrimoxazole (TMP-SMX)
3 ^e choix	céfotaxime ou ceftriaxone	Céfoxitine Ou Pipéracilline-tazobactam Ou Témocilline
4 ^e choix		Imipénème Méropénème Ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g × 2)

fluoroquinolone ou le cotrimoxazole ou les β-lactamine parentérale. (accord professionnel).

En présence d'une rétention aiguë d'urine, le drainage des urines est impératif, pouvant être réalisé par voie urétrale ou par cathétérisme sus-pubien (IV-C) [87]. En cas d'abcès prostatique, le traitement antibiotique est à lui seul le plus souvent efficace ; un drainage instrumental ou chirurgical peut être nécessaire en cas d'évolution défavorable malgré une antibiothérapie adaptée.

En cas d'évolution favorable, il est recommandé de ne pas prévoir d'ECBU de contrôle systématique, ni sous traitement, ni à distance de la fin du traitement, puisqu'une colonisation persistante ne serait pas traitée (accord professionnel).

Lors d'un premier épisode d'IU masculine, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent être détaillés pour dépister une anomalie anatomique et/ou fonctionnelle des voies urinaires (notamment vésico-prostatique) : pollakiurie, miction impérieuse, diminution de la force du jet, nycturie, dysurie, ou anomalie au toucher rectal (IV-C) [88]. Dès le deuxième épisode, ou si une anomalie des voies urinaires est suspectée (et notamment après 50 ans), une échographie des voies urinaires avec quantification du résidu post-mictionnel, une consultation d'urologie, et selon les cas une débitmétrie urinaire sont recommandées (accord professionnel).

Messages clés : infections urinaires masculines

- ECBU systématique.
- possible traitement différé des IU masculines paucisymptomatiques.
- même pour les bactéries multi-sensibles place prépondérante des fluoroquinolones et du cotrimoxazole (SMX-TMP) pour des raisons de diffusion prostatique.
- 14 j de traitement.
- importance des explorations urologiques.

Financement

Ces recommandations ont été financées par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

Déclaration de liens d'intérêts

R. Gauzit : membre du bureau de la SPILF et membre du CA de l'Alliance – AC de BMR. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Remerciements

Les auteurs remercient le groupe « Recommandations » de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française pour leur relecture attentive : Eric Bonnet, Jean-Pierre Bru, Bernard Castan, Robert Cohen, Sylvain Diamantis, Rémy Gauzit, Benoît Guéry, Thanh Lecompte, Philippe Lesprit, Laurence Maulin, Yves Péan, Lionel Piroth, Jean-Paul Stahl, Christophe Strady, Emmanuelle Varon, Fanny Vuotto et Claire Winterberger.

Les auteurs remercient les sociétés savantes auxquelles sont affiliés les membres des groupes de travail et de relecture : Association française d'urologie (AFU), Société Française de Microbiologie (SFM), Collège national des généralistes enseignants (CNGE), Société Française de Radiologie (SFR), Société française de gynécologie (SFG), Groupe de pathologie infectieuse (GPIP) de la Société française de pédiatrie (SFP), Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG).

References

- [1] Haute Autorité de Santé. *Elaboration de recommandations de bonne pratique*; 2010.
- [2] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54, <http://dx.doi.org/10.1086/427507>.
- [3] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801–23, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [5] Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med* 2013;20:631–45, <http://dx.doi.org/10.1111/acem.12171>.
- [6] 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, <http://dx.doi.org/10.1086/521254>.
- [7] Etienne M, Pestel-Caron M, Chavanet P, Caron F. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clin Infect Dis* 2008;46:951–3, <http://dx.doi.org/10.1086/528873> [authorreply953].
- [8] 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.
- [9] Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369:1883–91, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>.
- [10] Onerba (Observatoire National de l'épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) : rapport d'activité 2015–2016. n.d. <http://www.onerba.org/spip.php?article137> (published online, Nov 2016).
- [11] 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;58:91–102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2008.12.009>.
- [12] 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;52:729–34.
- [13] EUCAST ECOAST. Clinical breakpoints n. d. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (published online, March the 3rd, 2017).
- [14] Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARES study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Malad Infect* 2012;42:66–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.005>.
- [15] De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni JP, Bouilloux JP, Dinnat-Courtiois N, et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. 32^e Reunion Interdisciplinaire De Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2012.
- [16] Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis* 2014;14:137, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-137>.
- [17] Saidani M, Couzigou C, Nguyen JC, Héry-Arnaud G, Cattoir V, Fihman V, et al. Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France : les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées? 2013.
- [18] Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: Rates and predicting factors. *Med Malad Infect* 2014;44:217–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.03.003>.
- [19] De Vries-Hospers HG, Hofstra W, Welling GW, Van der Waaij D. Influence of temocillin on colonisation resistance and consequences for therapy. *Drugs* 1985;29(Suppl 5):227–33.
- [20] Soubirou JF, Rossi B, Couffignal C, Ruppe E, Chau F, Massias L, et al. Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1466–72, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku542>.
- [21] Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2628–31, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr317>.
- [22] Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing. *Med Malad Infect* 2013;43:62–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.01.006>.
- [23] Bert F, Bialek-Davenet S, Leflon-Guibout V, Noussair L, Nicolas-Chanoine MH. Frequency and epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam. *Med Malad Infect* 2014;44:76–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.12.004>.
- [24] Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:45–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013>.
- [25] ONERBA (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques). Enquête TMP-UR, réunion Inter-disciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse; 2016.
- [26] Caron F, Wehrle V, Etienne M. The comeback of trimethoprim in France. *Med Malad Infect* 2017;47(4):253–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.12.001>.
- [27] Kahlmeter G, Åhman J, Matuschek E. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: a

- European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther* 2015;4:417–23. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-015-0095-5>.
- [28] Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:39–47.
- [29] Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21:1864–72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)86734-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)86734-X).
- [30] Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum (β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43–50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1).
- [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;16:424–30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-010-0079-z>.
- [32] Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borriid 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;34:487–92. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540110080728>.
- [33] 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. <http://dx.doi.org/10.1080/02813430601183074>.
- [34] Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethazole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:6–11. <http://dx.doi.org/10.1080/02813430802553512>.
- [35] Stewardson AJ, Gaia N, François P, Malhotra-Kumar S, Delémont C, Martínez de Tejada B, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(344):e1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.11.016>.
- [36] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires; 2012. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1933787918b8cfeda4a69f55487efde6.pdf (accessed Dec 9, 2017).
- [37] Rodríguez-Baño 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;168:1897–902. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.17.1897>.
- [38] Bugier S, Bousquet A, Delaune D, Parent J, Ficko C, Mérens A. Pivmecillinam et cystites communautaires à *E. coli*: sensibilité in vitro. 2015.
- [39] Parent-Poyeto J, Delaune D, Bugier S, Dedôme E, Ficko C, Viant E, et al. Sensibilité de *E. coli* aux antibiotiques dans les infections urinaires communautaires en fonction des tableaux cliniques. 2015.
- [40] Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, Grunwald JL, Davis SL. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:56–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.014>.
- [41] Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005;122:7–15. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.11.2217>.
- [42] Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5:316–22. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.11214>.
- [43] Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *Juro* 1999;161:207–11.
- [44] Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9–16.
- [45] Geerlings SE, Beerepoot MAJ, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:135–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.001>.
- [46] Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001209. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001209.pub2>.
- [47] Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrodantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:111–20.
- [48] Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55:420–7. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1296881>.
- [49] Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Juro* 1997;157:935–9.
- [50] Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *Am J Med* 1988;85:793–8.
- [51] Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;62:159–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.10.009>.
- [52] Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis? *J Infect* 2006;53:235–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2005.12.005>.
- [53] Velasco M, Martínez JA, Moreno-martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37:1127–30. <http://dx.doi.org/10.1086/378291>.
- [54] van Nieuwkoop C, Hoppe BPC, Bonten TN, van't Wout JW, Aarts NJM, Mertens BJ, et al. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2010;51:1266–72. <http://dx.doi.org/10.1086/657071>.
- [55] Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583–90.
- [56] Grabe M, Bartoletti R, Johansen TB, Cai T. Guidelines on urological infections. *Euro Assoc Urol* 2015.
- [57] Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1287–9. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01228-08>.
- [58] Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Héritier F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:461–70. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks406>.
- [59] 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;46:183–6.
- [60] 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:e103–20. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
- [61] Bocquet N, Sergeant Alaoui A, Jais JP, Gajdos V, Guignonis V, Lacour B, et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral

- antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics* 2012;129:e269–75, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0814>.
- [62] Klausner HA, Brown P, Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2637–45, <http://dx.doi.org/10.1185/030079907X233340>.
- [63] Dinh A, Davido B, Etienne M, Bouchand F, Raynaud-Lambinet A, Aslangul-Castier E, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial; 2017. p. 1–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-2951-6>.
- [64] 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;105:102–3.
- [65] Agence française de sécurité sanitaire et de produits de santé (AFSS-APS). Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine; 2011. p. 1–10.
- [66] Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1773–85, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd>.
- [67] Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome in gram-negative sepsis: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents* 2010, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01365-09>.
- [68] Martinez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3590–6, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00115-10>.
- [69] 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;67:2793–803, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks301>.
- [70] Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P, National Early Warning, Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2015;20:30014–7, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30014>.
- [71] Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2982–7, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks300>.
- [72] Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD000490, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub3>.
- [73] Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées n.d. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees (accessed Dec 9, 2017).
- [74] Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:383–8.
- [75] Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1457–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0805-6>.
- [76] Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD000491, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000491.pub3>.
- [77] Møller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984;2:69–70, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00203-4>.
- [78] Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;1:591–3.
- [79] Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002256, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2>.
- [80] Graninger Austria W. Pivmecillinam therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:73–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00235-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00235-8).
- [81] Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:249–53.
- [82] 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;48:1935–8, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00425-10>.
- [83] Bruyère F, Amine Lakmichi M. [PSA interest and prostatitis: literature review]. *Prog Urol* 2013;23:1377–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.05.009>.
- [84] Ulleryd, Zackrisson, Aus, Bergdahl, Hugosson, Sandberg. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int* 2001;84:470–4, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00164.x>.
- [85] Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans. *JAMA Intern Med* 2013;173:62–7, <http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.829>.
- [86] Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;35:34–9, <http://dx.doi.org/10.1080/0036554021000026988>.
- [87] Bruyère F, D'Arcier BF. Rétention aiguë d'urine sur prostatite aiguë: sonde vésicale ou cathéter sus-pubien? *Prog Urol FMC* 2009;19:F123–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fpurol.2009.09.001>.
- [88] 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;88:15–20.