

Cystites de la femme, actualités 2018

M. J. YOUSFI, S. M. A. CHELEF, S. KERROUMI,
S. TALEB, A. BAZZI, C. OUANEZAR,
A. D. LANSARI, S. HOUACHE, A. MERROUCHE,
Service de Chirurgie Urologique,
Établissement Hospitalier et Universitaire
1^{er} Novembre 1954,

Résumé

Les infections du tractus urinaire sont les plus fréquentes des infections féminines. La majorité d'entre elles est représentée par la cystite dont la forme la plus courante est la cystite aiguë bactérienne simple. La prise en charge repose sur une antibiothérapie, les traitements complémentaires et de nombreux conseils hygiéno-diététiques qui permettent également de prévenir les récurrences. L'objectif de ce travail est de proposer, à partir de données réactualisées, une prise en charge optimale des cystites, dans le contexte de modification de la résistance aux antibiotiques.

>>> Mots-clés :

Cystite, antibiothérapie, bandelette urinaire, examen cyto bactériologique des urines, pharmaco-résistance.

Introduction et définition

a. Colonisation : bactériurie asymptomatique

C'est la présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées ^[1-2].

Il n'y a un seuil de bactériurie que chez la femme enceinte (10^5 UFC/ml).

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

Les situations consensuelles pour le dépistage et le traitement des colonisations urinaires sont :

- Avant une procédure urologique invasive programmée.
- Grossesse à partir du 4^{ème} mois.

b. Infection urinaire

L'infection urinaire associe :

- Au moins un des signes suivants : fièvre, impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleur sus pubienne, douleur lombaire, en l'absence d'autre cause

Abstract

Urinary tract infections are the most frequent female infections, particularly cystitis, the most common form of which is simple bacterial acute cystitis. Treatment is based on antibiotherapy, complementary treatments and advice to help preventing recurrences. The aim of this work is to propose, based on updated data, an optimal cystitis management, in the context of antibiotic resistance modification.

>>> Key-words :

Cystitis, antibiotherapy, dipstick, urinalysis, drug resistance.

infectieuse ou non.

- À une uro-culture positive.

c. Infection urinaire communautaire

C'est une infection qui n'est pas liée aux soins (infections nosocomiales).

Terminologie

a. Les types d'infection urinaire selon la gravité

- IU simples : sans facteurs de risque de complications.
- IU à risque de complications : avec au moins un facteur de risque rendant l'IU plus grave et le traitement plus complexe.
- IU grave : pyélonéphrite aiguë et les IU masculines avec un sepsis grave, un choc septique et quand il existe une indication de drainage.
- Cystites récidivantes.

b. Facteurs de risque de complications

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent).
- Le sujet âgé (fragile).
- La grossesse.
- L'immunodépression grave.
- L'insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

c. Définition du sujet âgé (Critères de Fried)

- La perte de poids involontaire au cours de la dernière année
 - Une vitesse de marche lente
 - Une faible endurance
 - Une faiblesse / une fatigue
 - Activité physique réduite
- Le diabète n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication.

d. Éléments de gravité :

- Geste urologique (hors sondage simple)
- Sepsis sévère (Quick SOFA > 2)
- Choc septique.

Épidémiologie et résistance de l'Escherichia coli aux antibiotiques

a. Facteurs de risques d'EBLSE¹ :

- Antécédent de colonisation/IU à EBLSE < 6 mois^[4].
 - Amoxicilline-Ac. clavulanique / C2G - C3G² / FQ³ < 6 mois^[5].
 - Voyage en zone d'endémie EBLSE
 - Hospitalisation < 3 mois^[6].
 - Vie en institution de long séjour
- L'augmentation de la prévalence des EBLSE dans les IU^[8].

Les nouvelles données

- Le terme d'IU à risque de complications remplace l'IU compliquée.
- La révision des comorbidités qui définissent les IU à risque de complications.
- La nouvelle définition du sujet âgé.
- Le diabète ne fait plus partie des facteurs de risque de complications.
- L'indication de drainage chirurgical ou interventionnel constitue un critère de gravité.

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

* 3% pour les cystites aiguës simples d'après une étude, ARESC 2003-2006

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

Le taux de co-résistance des EBLSE, permettant de discuter les alternatives aux carbapénèmes^[9].

La variation de résistance aux fluoroquinolones et de l'IU par une EBLSE selon les tableaux cliniques et le terrain^[10-11]. La sensibilité de E. coli au pivmécillinam (< 20 %) permettant son utilisation pour le traitement des cystites aiguës simples^[11].

La modification en 2014 des concentrations critiques recommandées par le CA-SFM/EUCAST pour l'amoxicilline-acide clavulanique, laissant espérer une augmentation des taux de sensibilité particulièrement pour les souches isolées de cystite^[12].

Ce qui est confirmé

- Les taux de sensibilité stables d'E. Coli à la fosfomycine-trométamol, à la nitrofurantoïne et aux aminosides, même pour les souches productrices de BLSE^[3,7].

Résistance de l'Escherichia Coli aux antibiotiques

Épidémiologie

- Chez la femme : le risque est x 50.

¹ EBLSE = Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Étendu (NDLR)

² C2G / C3G = Céphalosporines de 2ème et de 3ème génération.

³ FQ = Fluoroquinolone

- 30 à 50% des femmes adultes ont fait une IU dans leur vie.
- Proximité entre l'anus et le méat urinaire, urètre court 4 cm.

Outils diagnostiques

Bandelette urinaire :

Interprétation :

Le prélèvement doit être fait sur le 2^{ème} jet urinaire.

La lecture se fera à température ambiante.

Cet examen permet la détection d'une leucocyturie (LE) et de nitrites (Ni) [13].

Les leucocytes et nitrites négatives (la valeur prédictive négative est > 95 %).

Les leucocytes et nitrites positives (la valeur prédictive positive > 90 %).

Une BU négative permet d'exclure une infection urinaire chez la femme [14].

Une BU positive ne permet d'affirmer le diagnostic d'infection urinaire, mais a une excellente valeur d'orientation chez l'homme (Grade A) [15-16].

Indication :

- Cystite aigüe simple.
- Comme aide au diagnostic.

Chez la femme (en l'absence d'immunodépression grave), par sa bonne VPN, pour faire évoquer un autre diagnostic en cas de BU négative.

Chez l'homme pour conforter l'orientation diagnostique clinique.

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

Examen cytotactériologique des urines (ECBU)

Ces indications se résument à toutes les suspicions cliniques d'infection urinaire sauf devant le cas d'une cystite aigüe simple.

Le seuil de leucocyturie retenu comme pathologique est $\geq 104/\text{ml}$.

Le seuil de bactériurie :

Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
E. Coli	10 ³ UFC/ml	H
S. Saprophyticus		F
Entérobactérie autre que E. Coli	10 ³ UFC/ml	H
Entérocoques	10 ⁴ UFC/ml	F
C. Uréalyticum		
P. Aeruginosa		
S. Aureus		

- E. Coli : responsable de 90 % des IU communautaires.
- P. Aeruginosa, S. Aureus : rarement responsables d'IU communautaires.

Ce qui est nouveau

- Simplification des seuils de bactériurie par rapport au sexe et à la bactérie en cause.
- Suppression de la différence de seuil de bactériurie entre cystite et pyélonéphrite aigüe chez la femme.

Cystite aigüe simple

Il n'existe aucun facteur de risque de complications.

Les signes urinaires présents sont : les brûlures mictionnelles, pollakiurie, les impériosités mictionnelles, les douleurs hypogastriques [17].

Par contre il n'y a pas de fièvre ni de douleurs lombaires. L'urine est trouble, parfois même nauséabonde et on peut parfois avoir une hématurie macroscopique.

a. Le diagnostic clinique

La BU est le seul examen para-clinique recommandé.

b. Traitement

Objectifs :

C'est tout d'abord l'amélioration des symptômes, il n'y a aucun intérêt dans la prévention d'une PNA⁴.

L'évolution spontanément favorable dans 25 à 45 % des cas [18-19].

Un traitement est probabiliste est recommandé car il est supérieur au placebo pour obtenir la guérison clinique [20-21].

Indication :

En cas de BU positive signant la présence d'IU.

- Le traitement de 1^{ère} intention est la fosfomycine-trométamol en dose unique. [22-23]

- Très peu de résistance acquise.
- Bons coefficients d'éradications clinique et microbiologique.
- Bonne tolérance.
- Monoprise favorisant l'observance.
- Effet négligeable sur le microbiote

- Le traitement de 2^{ème} intention : pivmécillinam pendant 5 jours.

- Pour les mêmes raisons hormis la durée de traitement et un taux de résistance moins favorable mais restant acceptable [24].

- Le traitement de 3^{ème} intention et en dernier recours :
 - Fluoroquinolone dose unique : (ciprofloxacine ou ofloxacine), (peu de résistance mais nécessité d'épargner cette classe précieuse pour d'autres indications plus graves) [25].

- Nitrofurantoïne pendant 5 jours (peu de résistances mais rares cas d'effets indésirables graves dans cette indication) [26].

⁴ PNA = Pyélonéphrite Aigüe

Traitements non indiqués et contre-indiqués

- Amoxicilline, du fait d'un taux de résistance élevé.
- Amoxicilline + acide clavulanique et le TMP-SMX⁵ du fait d'un taux de résistance trop élevé et d'un impact sur le microbiote [27].
- Les C3G du fait de leur impact sur le microbiote.
- La nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale connue avec clairance de la créatinine < 40 ml/min [28].

Surveillance

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

Un ECBU en cas d'évolution défavorable (persistance des signes après 3j ou récurrence dans les 2 semaines).

Si ECBU est positif à *E. coli* producteur de BLSE, on peut utiliser en plus des antibiotiques cités ci-dessus et selon l'antibiogramme : Amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 à 7 jours, Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant 3 jours.

Ce qui est nouveau

- La place du pivmécillinam.
- Position de la nitrofurantoïne en 3^{ème} intention (rare toxicité).
- Position des fluoroquinolones en 3^{ème} intention (raison écologique).
- Les propositions thérapeutiques en cas de cystite aigue simple documenté à EBLSE après échec d'un TRT probabiliste.

Cystite aigue à risque de complication

a. Le diagnostic clinique

Une BU est recommandée, un ECBU doit être systématiquement réalisé.

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

En cas de suspicion de rétention aigue d'urine un bladder-scan ou une échographie post-mictionnelle est indiquée [29-30].

b. Traitement

Le principe fondamental est de différer l'antibiothérapie pour prescrire un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme et avec la pression de sélection la plus faible possible.

C'est dans cette population que le risque de résistance est le plus élevé.

Traitement antibiotique différé, adapté à l'antibiogramme :

Amoxicilline, Pivmécillinam, Nitrofurantoïne, Amoxicilline-Acide Clavulanique ou Céfixime ou Fluoroquinolone (Ciprofloxacine, Ofloxacine 5 jours ou TMP-SMX 5 jours, fosfomycine-trimétamol sur avis d'experts).

La durée totale est de 7 jours sauf pour les fluoroquinolones et TMP-SMX 5 jours et le fosfomycine-trométamol.

Traitement antibiotique ne pouvant être différé :

- Traitement de 1^{ère} intention : Nitrofurantoïne.
 - Traitement de 2^{ème} intention s'il existe une contre-indication à la Nitrofurantoïne, Céfixime ou Fluoroquinolone. L'adaptation à l'antibiogramme est systématique.
- La durée totale est de 7 jours sauf pour les fluoroquinolones : 5 jours.

Surveillance

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

Un ECBU en cas d'évolution défavorable (persistance des signes après 3 jours ou récurrence dans les 2 semaines).

Si ECBU est positif à *E. coli* producteur de BLSE : on peut utiliser, en plus des antibiotiques cités ci-dessus et selon l'antibiogramme :

- Amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 à 7 jours.
- Triméthoprim- Sulfaméthoxazole pendant 3 jours.

Ce qui est confirmé

- Le message du traitement différé peut être adapté aux résultats de l'antibiogramme est réitéré.
- Dans les rares situations où une antibiothérapie probabiliste est nécessaire, la Nitrofurantoïne reste le traitement de 1^{ère} intention devant l'évolution de la résistance.

Cystite aigue récidivante

La survenue d'au moins 4 épisodes de cystite en 12 mois, un ECBU est indiqué [31].

Il n'y a pas d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée avec un examen clinique normal (en particulier pelvien et urétral) [33].

Le bilan (mesure du résidu post-mictionnel, débitmétrie urinaire, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie, évaluation gynécologique) ; doivent être discutés au cas par cas après évaluation clinique dans les autres situations.

⁵ TMP-SMX = Triméthoprim - Sulfaméthoxazole (NDLR)

Les principales indications pour la réalisation d'examen complémentaires sont résumées dans le tableau 1.

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

Tableau 1 : Indications pour la réalisation d'examen complémentaires dans les IU récidivantes d'après [39].

a. Traitement

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

Un traitement prescrit et auto-administré (après réalisation d'une BU par la patiente) peut être proposé au cas par cas, après sélection et éducation des patientes, sous réserve d'une réévaluation périodique de la procédure au moins 2 fois par an [34-35].

b. Prévention

Traitement prophylactique non antibiotique

- Des apports hydriques suffisants, des mictions non-retenues et une régularisation du transit intestinal.
- L'arrêt des spermicides s'il y a lieu [38].
- La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli* à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine [33].
- Les œstrogènes en application locale peuvent être proposés en prévention des cystites récidivantes chez les femmes ménopausées après avis gynécologique [36-37].

Antibioprophylaxie

Si la patiente a au moins un épisode par mois l'antibioprophylaxie est indiquée [32]. L'ECBU doit être négatif 2 semaines avant l'antibiothérapie.

• Cystite post-coïtale :

- TMP-SMX (80 mg/400 mg) : 1 cp dans les 2 heures précédent ou suivant le rapport sexuel (1 fois par jour au maximum).
- Fosfomycine-trométamol : 3 grammes en prise unique dans les 2 heures précédent ou suivant le rapport sexuel (tous les 7 jours au maximum, en raison de l'effet prolongé de la prise unique).

• Autres situations :

- TMP-SMX (80 mg/400 mg) : 1 cp / jour.
- Fosfomycine-trométamol : 3 grammes tous les 7 jours.
- IU très fréquente au moins une par mois :
 - Une antibioprofylaxie continue peut être proposée : TMP-SMX (80mg/400mg) : 1 cp/ jour. Fosfomycine-trométamol : 3g / 7 jours. La durée totale est de 6 mois, l'antibioprophylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois par an.
- IU moins fréquentes (moins d'une par mois).
 - Le traitement de chaque épisode.
 - Le traitement est similaire à la prise en charge des cystites aiguës simples, à l'exception de la nitrofurantoïne qui ne doit pas être prescrite dans cette indication.

Prévention

Les différents conseils se résument à :

- Boire suffisamment.
- S'essuyer de l'avant vers l'arrière.
- Uriner peu de temps après les rapports sexuels.
- Laver les régions anales et vulvaires quotidiennement, surtout avant les rapports sexuels.
- Éviter les produits déodorants dans les régions génitales (privilégier un produit à pH

neutre.

- En cas de sécheresse vaginale utiliser des lubrifiants hydrosolubles pour éviter les irritations.

D'ordre général il faut :

- Inciter à des mictions régulières : 1 miction / 3 heures.
- Lutter contre la constipation opiniâtre.
- Éviter les volumineux tampons vaginaux qui peuvent entraîner des macérations.
- Éviter les produits agressifs pour les toilettes vaginales.

Date de soumission :

15 Septembre 2018.

“ Un traitement prescrit et auto-administré (après réalisation d'une BU par la patiente) peut être proposé au cas par cas, après sélection et éducation des patientes, sous réserve d'une réévaluation périodique de la procédure au moins 2 fois par an [34-35]. ”

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références :

- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005. pp. 643–54. 2.
- Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 15;74(6):985–90.
- De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N et al. Sensibilité d'Escherichia coli aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires: étude AFORCOPI-BIO 2011. RICA 2012, Poster 574.
- Ruppé E, Lixandru B, Cojocar R, Büke C, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative faecal abundance of Extended-Spectrum-beta-Lactamase-producing Escherichia coli stains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Jul 8;57(9):4510–7.
- Fan N-C, Chen H-H, Chen C-L, Ou L-S, Lin T-Y, Tsai M-H, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013 Jul 5;1–7.
- Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012 Dec;54(6):858–62.
- Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. Résultats français de l'ARESC Study: aspects cliniques et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques dans la cystite de la femme. Conséquences pour le traitement probabiliste. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012 Feb;42(2):66–75.
- Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9(5):466–75
- Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2628–31
- Alós J-I, Serrano M-G, Gómez-Garcés J-L, Perianes J. Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Mar;11(3):199–203.
- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, Decorby MR, Nichol KA, Weshnowski B, et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006 Jun;27(6):468–75.
- European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST): www.eucast.org.
- Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153–62.
- Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female Acad Emerg Med. 2013;20:631–45. urinary tract infection.
- Den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to Br J Gen Pract. 2012;62(604):e780–6. urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study.
- Koeijers JJ, Kessels AGH, Nys S, Bartelds A, Donker G, Stobberingh EE, et al. Evaluation of the Nitrite and Leukocyte Esterase Activity Tests for the Diagnosis of Acute Symptomatic Urinary Tract Infection in Men. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):894–6.
- Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002 May;287(20):2701–10.
- Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. Elsevier; 2009 Feb;58(2):91–102.
- Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002 Sep;52(482):729–34.
- Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Europeanurology*. 2001. pp. 576–88.
- Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ* 2010 Feb 5;340:c199
- Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1998 Apr;10(1):39–47.
- Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clinical Therapeutics*. Elsevier; 1999 Nov;21(11):1864–72.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011 Feb 2;52(5):e103–20.
- Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Mar;43 Suppl A:67–75.
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007; 167(20):2207–12
- Bingen E, Bidet P, Birgy A, Sobral E, Mariani P, Cohen R. In Vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli Causing Urinary Tract Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012 Jun 18;50(7):2540–1.
- Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother*. 2013 Jan;47(1):106–11.
- Topper AK, Holliday PJ, Fernie GR. Bladder volume estimation in the elderly using a portable ultrasound-based measurement device. *J Med Eng Technol*. 1993 May;17(3):99–103.
- Revord JB, Opitz JL, Murtaugh P, Harrison J. Determining residual urine volumes using a portable ultrasonographic device. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993 May;74(5):457–62.
- Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *RevUrol*. 2005;7(1):11–7.
- Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfeliú J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
- Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013:1–106.
- Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999 Jan;161(1):207–11.
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 3;135(1):9–16.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993 Sep 9;329(11):753–6.
- Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1072–9. postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1072–9.
- Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):431–6.
- Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. 2011 Oct; 5 (5):316–22.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT 1- DENOMINATION DU MEDICAMENT : Nom commercial : URICARE[®]. DCI : Fosfomycine trométamol 3g. **2- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Substance active : Fosfomycine trométamol (5631.00mg L'équivalent de 3gr de fosfomycine) Excipients: arôme orange (160.00 mg), saccharinate de sodium (16.00 mg), saccharose (1923.00 mg), hydroxyde de calcium (270.00 mg). Excipients à effet notoire : saccharose. **3- FORME PHARMACEUTIQUE :** Granulés pour solution buvable en sachet à 3g (sachet unitaire), boîte de 01 sachet. **4- DONNEES CLINIQUES :** **4.1- Indications Thérapeutiques :** URICARE[®] est indiqué dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **4.2- Posologie:** Chez l'adulte et l'adolescente pubère: 1 sachet en dose unique. Mode d'administration : Dissoudre le contenu du sachet de granulés dans un demi-verre d'eau à prendre à distance des repas (à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas). **4.3- Contre – Indications :** Hypersensibilité connue à la fosfomycine. **4.4- Mises En Garde Spéciales Et Précautions D'emploi :** Mises en garde spéciales : Chez l'enfant et l'adolescent : Les essais cliniques pédiatriques menés avec la fosfomycine-trométamol sont limités. Quelques données sur l'utilisation de la fosfomycine-trométamol dans les infections urinaires chez l'enfant sont disponibles, mais aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'adolescente pubère. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la fosfomycine-trométamol, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites aiguës non compliquées soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent. L'utilisation de la fosfomycine-trométamol chez l'adolescente pubère dans le traitement des cystites aiguës non compliquées doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement d'une prise unique de 3 g de fosfomycine n'est pas adapté aux: -cystites compliquées, -bactériuries asymptomatiques et cystites de la femme enceinte, -pyélonéphrites. -infections urinaires chez l'homme. La fosfomycine trométamol est peu active vis-à-vis d'infection suspectée ou prouvée à *Staphylococcus saprophyticus*. Ce médicament contient 1,923 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. Précautions d'emploi : En cas d'infection persistante ou récurrente, un examen plus approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées. Insuffisance rénale: des concentrations urinaires efficaces sont assurées pendant 48 heures à dose usuelle, avec une clairance à la créatinine de plus de 10 ml/mn. **4.5- Interactions Médicamenteuses :** L'administration concomitante de métoprolamide ralentit l'absorption de la fosfomycine. La prise de nourriture peut ralentir l'absorption d'URICARE avec pour conséquence de moindres concentrations urinaires; URICARE doit donc être administré à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas. Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines. **4.6- Grossesse et Allaitement :** Grossesse : Pour des raisons d'efficacité, les traitements courts ou monodoses ne sont pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte. Néanmoins, sur la base des données cliniques disponibles et des données expérimentales, la prise de fosfomycine en cours de grossesse n'expose pas à un risque malformatif ou fœtotoxique particulier. Allaitement : La fosfomycine s'élimine par petite quantité dans le lait maternel; par mesure de prudence et

en l'absence d'étude précise chez le nouveau-né, il est déconseillé d'administrer URICARE pendant la période d'allaitement. **4.7- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Sans objet. **4.8- Effets Indésirables:** Affections gastro-intestinales: nausées, vomissements, diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: éruptions cutanées. Ces effets disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement particulier. **4.9. Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent. **5- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES:** **5.1- Propriétés pharmacodynamiques :** Groupe Pharmacothérapeutique: AUTRES ANTIBACTERIENS. Code ATC: J01XX01. URICARE est un antibiotique dérivé de l'acide fosfonique. Il exerce un effet bactéricide en détruisant la bactérie par inhibition de la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire (inhibition de la pyruvate transférase). **SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE** Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes: Recommandations EUCAST (v.1.1 2010-04-27) Enterobacteriaceae : S ≤ 32 mg/L et R > 32 mg/L La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

CLASSE
ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus méticilline-sensible, à l'exception de Staphylococcus saprophyticus</i>
Aérobies à Gram négatif
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella sp.</i>
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
(RESISTANCE ACQUISE > 10%)
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus méticilline-résistant (1)</i>
<i>Streptococcus sp.</i>
Aérobies à Gram négatif
<i>Enterobacter sp.</i>
<i>Klebsiella sp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa (+)</i>
<i>Serratia sp.</i>
Classes
ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif
<i>Corynebacterium sp.</i>

Enterococcus faecium
Staphylococcus saprophyticus
Aérobies à Gram négatif
<i>Acinetobacter sp.</i>
Burkholderia cepacia
Morganella morganii
Stenotrophomonas maltophilia
Autres
Chlamydia trachomatis
<i>Mycoplasma sp.</i>

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France. (1) La fréquence de résistance à la pénicilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des rencontres surtout en milieu hospitalier. Des acquisitions de résistance en cours de traitement sont possibles, mais ne sont pas croisées avec d'autres antibactériens. **5.2- Propriétés pharmacocinétiques :** Le sel de fosfomycine trométamol est bien absorbé après administration orale (50 % environ). Les concentrations plasmatiques maximales (comprises entre 20 et 30 µg/ml) sont atteintes environ 2 - 2,5 heures après la prise d'une dose de 50 mg/kg. La demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 5 heures chez l'adulte sain. URICARE est éliminé sous forme active surtout dans les urines, où les concentrations maximales sont atteintes 2-4 heures après la prise du médicament et restent efficaces d'un point de vue bactériologique jusqu'à 36-48 heures. **6- DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **6.1- Incompatibilités :** Sans objet. **6.2- Durée de conservation :** 24 mois. **6.3- Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **6.4- Nature et contenu de l'emballage extérieur granules pour solution buvable en sachet dose** Le sachet est un film thermo-formé scellé par chauffage constitué de Papier /polyéthylène/ Aluminium/ Polyéthylène **6.5- Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas de précautions particulières. **7- CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale, Liste I. **8- Présentation :** Granulés pour solution buvable en sachet à 3g. Sachet unitaire. **9- Numéro d'identification administrative:** DE : 14/25 E 058/293 **10- Titulaire de la Décision d'Enregistrement :** Fabriqué par les laboratoires BIOCARE RN 44 Sidi Kassi Ben Mhidi El Tarf Algérie. - Tél.: 038.69.01.01 / 038.69.02.02 / 038.69.01.28 - Tél. & Fax: 038.69.01.29 / 038.69.01.30 - www.biocare-dz.com. **ANNEXE II INFORMATIONS DESTINEES AU PUBLIC 1- Indications thérapeutiques :** URICARE® est indiqué dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **2- Contre-indications :** Hypersensibilité connue à la fosfomycine. **3- Mise en garde :** Chez l'enfant et l'adolescent : Les essais cliniques pédiatriques menés avec la fosfomycine-trométamol sont limités. Quelques données sur l'utilisation de la fosfomycine-trométamol dans les infections urinaires chez l'enfant sont disponibles, mais aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'adolescente pubère. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la fosfomycine-trométamol, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites aiguës non compliquées soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent. L'utilisation de la fosfomycine-trométamol chez l'adolescente pubère dans le traitement des cystites aiguës non compliquées doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement d'une prise unique de 3 g de fosfomycine n'est pas adapté aux : cystites compliquées, bactériuries

asymptomatiques et cystites de la femme enceinte, pyélonéphrites, infections urinaires chez l'homme. La fosfomycine trométamol est peu active vis-à-vis d'infection suspectée ou prouvée à Staphylococcus saprophyticus. **4- Précautions d'emploi :** En cas d'infection persistante ou récurrente, un examen plus approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées. Insuffisance rénale: des concentrations urinaires efficaces sont assurées pendant 48 heures à dose usuelle, avec une clairance à la créatinine de plus de 10 ml/mn. **5- Posologie et mode d'emploi :** Chez l'adulte et l'adolescente pubère: 1 sachet en dose unique. **6- Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines :** Sans objet. **7- Autres effets possibles du médicament :** Nausées, vomissements, diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: éruptions cutanées. Ces effets disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement particulier. **8- Conditions de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale, Liste I. **9- Durée de stabilité :** **10- Précautions particulières de conservation :** Conserver dans le conditionnement d'origine et garder l'emballage bien fermé. **ANNEXE III ETIQUETTE 1- Dénomination :** URICARE®. **2- Composition qualitative :** DCI : Fosfomycine trométamol. Excipients : arôme orange, saccharinate de sodium, saccharose, hydroxyde de calcium. **3- Composition quantitative :** Substance active : Fosfomycine trométamol (5631.00mg Équivalent de 3gr de fosfomycine) Excipients: arôme orange (160.00 mg), saccharinate de sodium (16.00 mg), saccharose (1923.00 mg), hydroxyde de calcium (270.00 mg). **4- Forme pharmaceutique :** Granulés pour solution buvable en sachet à 3g. **5- Nature des excipients ayant un effet notoire :** Saccharose. **6- Indication thérapeutique :** Il est indiqué dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **7- Mode et voie d'administration :** Dissoudre le contenu du sachet de granulés dans un demi-verre d'eau à prendre à distance des repas (à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas). **8- Ne pas laisser à la portée des enfants** **9- Mise en garde spéciale :** Chez l'enfant et l'adolescent : Les essais cliniques pédiatriques menés avec la fosfomycine-trométamol sont limités. Quelques données sur l'utilisation de la fosfomycine-trométamol dans les infections urinaires chez l'enfant sont disponibles, mais aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'adolescente pubère. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la fosfomycine-trométamol, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites aiguës non compliquées soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent. L'utilisation de la fosfomycine-trométamol chez l'adolescente pubère dans le traitement des cystites aiguës non compliquées doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement d'une prise unique de 3 g de fosfomycine n'est pas adapté aux : cystites compliquées, bactériuries asymptomatiques et cystites de la femme enceinte, pyélonéphrites, infections urinaires chez l'homme. La fosfomycine trométamol est peu active vis-à-vis d'infection suspectée ou prouvée à Staphylococcus saprophyticus. Ce médicament contient 1,923 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. **10- Précautions particulières de conservation :** Conserver dans le conditionnement d'origine et garder l'emballage bien fermé. **11- Précautions particulières d'élimination des produits utilisés ou des déchets dérivés de ces produits :** Pas de précautions particulières. **12- Nom et adresse du titulaire de la Décision :** Laboratoires BIOCARE, RN 44 Sidi Kassi Ben Mhidi El Tarf Algérie. - Tél.: 038.69.01.01 / 038.69.02.02 / 038.69.01.28 - Tél. & Fax: 038.69.01.29 / 038.69.01.30 - www.biocare-dz.com. **13- Produit autorisé numéro :** DE : 14/25 E 058/293 **14- Condition de délivrance et de prescription :** Médicament soumis à prescription médicale, Liste I. **15- Numéro de lot de fabrication** **16- Date limite d'utilisation :** 24 mois