

Recommandations de bonne pratique

INFECTIONS URINAIRES AU COURS DE LA GROSSESSE

- colonisation urinaire gravidique**
- cystite gravidique**
- pyélonéphrite aiguë gravidique**

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Décembre 2015

GROUPE DE TRAVAIL

Pr François CARON, Président du groupe, Infectiologue, Rouen
Dr Tatiana GALPERINE, Co-présidente du groupe, Infectiologue, Lille
Dr Clara FLATEAU, chargée de projet, Infectiologue, Saint-Mandé
Dr Stéphane BONACORSI, Microbiologiste, Paris
Dr Elodie CLOUQUEUR, Gynécologue, Lille
Dr Thanh DOCO-LECOMPTE, Infectiologue
Dr Elisabeth ELEFANT, Embryologiste, Paris
Pr Karine FAURE, Infectiologue, Lille
Pr Audrey MERENS, Microbiologiste, Saint-Mandé
Dr Josette RAYMOND, Microbiologiste, Paris
Pr Damien SUBTIL, Gynécologue, Lille

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION (p 4)

1.1. Facteurs favorisants (p 4)

1.2. Epidémiologie microbienne (p 4)

2. COLONISATION URINAIRE GRAVIDIQUE (= bactériurie asymptomatique) (p 5)

2.1. Conséquences materno-fœtales (p 5)

2.2. Dépistage et diagnostic biologique (p 5)

2.2.1. Dépistage par bandelette urinaire (BU)

2.2.2. ECBU

2.3. Faut-il dépister systématiquement la colonisation urinaire gravidique ? (p 6)

2.3.1. Population générale

2.3.2. Femmes enceintes à risque d'infection urinaire

2.4. Faut-il traiter la colonisation urinaire gravidique ? (p 7)

2.5. Quels sont les antibiotiques disponibles pour le traitement des colonisations urinaires gravidiques ? (p 8)

2.6. Durée de traitement (p 10)

2.7. Traitement antibiotique en pratique (p 10)

2.8. Suivi après traitement (p 11)

3. CYSTITITE AIGUE GRAVIDIQUE (p 11)

3.1. Diagnostic clinique (p 11)

3.2. Examens complémentaires (p 11)

3.3. Traitement antibiotique (p 11)

3.3.1. Traitement probabiliste

3.3.2. Traitement de relais après antibiogramme

3.3.3. Durée de traitement et suivi

4. PYELONEPHRITE AIGUE GRAVIDIQUE (p 14)

4.1. Conséquences materno-fœtales (p 14)

4.2. Diagnostic clinique (p 14)

4.3. Examens complémentaires (p 15)

4.4. Traitement (p 15)

4.4.1. Hospitalisation ou traitement à domicile?

4.4.2. Antibiothérapie

4.4.3. Durée de traitement et suivi

5. ALGORITHMES (p 19)

6. REFERENCES (p 23)

1. INTRODUCTION

L'infection urinaire (IU) peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et pour le fœtus. Elle peut se manifester sous trois formes: colonisation urinaire gravidique (aussi appelée bactériurie asymptomatique), cystite aiguë gravidique et pyélonéphrite aiguë (PNA) gravidique.

Chez la femme enceinte, toute IU est par définition à risque de complication.

Les études chez la femme enceinte sont peu nombreuses et de qualité méthodologique parfois discutable, aussi certains choix reposent-ils sur les données de la population des femmes en âge de procréer. A efficacité et tolérance materno-fœtale comparables, les molécules ayant le spectre le plus étroit et le moindre impact sur le microbiote intestinal de la mère seront privilégiées.

1.1. Facteurs favorisants

Différents facteurs favorisants ont été individualisés (1-4):

- des modifications anatomiques, dont une compression directe de l'appareil urinaire par l'utérus gravide, en particulier du côté droit (par dextro-rotation de l'utérus). La dilatation physiologique des cavités pyélocalicielles débute dès le premier trimestre et augmente de façon progressive jusqu'au troisième trimestre. Au fur et à mesure du développement de l'utérus, la vessie prend une position plus abdominale que pelvienne provoquant une dysurie, tandis que l'étirement des uretères favorise le reflux vésico-urétéral.
- des modifications hormonales. La progestérone aurait une action myorelaxante, favorisant une stase urétérale et une augmentation de la capacité vésicale.
- des modifications des propriétés physico-chimiques des urines. L'activité bactéricide des urines pourrait être diminuée par la dilution des urines et l'augmentation de leur pH.
- une immunodépression physiologique favorisant la présence de bactéries dans l'appareil urinaire (5).

Les facteurs de risque de colonisation urinaire gravidique sont les antécédents d'IU, l'activité sexuelle ainsi qu'un bas niveau socio-économique (6). En revanche, d'autres facteurs décrits dans des études anciennes présentant des biais méthodologiques ne sont pas retrouvés dans les études plus récentes en analyse multivariée : il s'agit de l'âge, de l'âge gestationnel et de la multiparité (6-8).

Les facteurs de risque de PNA gravidique, ou d'IU requérant une hospitalisation en cours de grossesse sont l'antécédent d'IU, le jeune âge maternel, la nulliparité, ainsi qu'un bas niveau socio-économique (faibles revenus, faible niveau d'études, absence de conjoint, début tardif de suivi de grossesse) (9-11). Ces derniers paramètres suggèrent qu'un suivi de grossesse insuffisant favoriserait l'évolution vers la PNA de colonisations urinaires gravidiques non traitées.

1.2. Epidémiologie microbienne

Les données d'épidémiologie microbienne (espèces et antibio-résistance) sont essentielles pour guider le traitement probabiliste des cystites et des PNA. Pour la colonisation urinaire, le traitement est documenté d'emblée, puisque le diagnostic n'est posé qu'après le résultat de l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

Les données proviennent principalement d'études sur la colonisation gravidique, dont l'épidémiologie microbienne est comparable à celle des IU chez la jeune femme en dehors de la grossesse. Les entérobactéries prédominent : *E. coli* est majoritaire devant d'autres entérobactéries (*Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp) et *Staphylococcus saprophyticus* (7,8,12-23).

La prévalence des résistances de *E. coli* est comparable à celle observée chez les femmes jeunes hors de la grossesse (résumé dans le tableau 1), en particulier pour la résistance aux quinolones et la prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE).

Tableau 1 : Résistance de *E.coli* aux antibiotiques dans les IU communautaires de la femme jeune (données hors de la grossesse)

	Antibiotique	% de souches non sensibles
Résistance <i>E. coli</i> < 5%	Fosmomycine-trométamol	3%
	Pivmécillinam	3%
	Nitrofurantoïne	2%
Résistance <i>E. coli</i> proche de 5%	CG3	4-5 %
	Aztréonam	5 %
	Fluoroquinolones	3-5 %
Résistance <i>E. coli</i> > 20 %	Amoxicilline	45 %
	Amoxicilline-acide clavulanique*	25-35 %
	TMP-SMX	23 %

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

L'épidémiologie microbienne des IU gravidiques et les données de prévalence des résistances de *E. coli* chez la femme enceinte sont comparables à celles observées chez les femmes jeunes hors de la grossesse.

2. COLONISATION URINAIRE GRAVIDIQUE (= bactériurie asymptomatique)

La prévalence de la colonisation urinaire pendant la grossesse se situe entre 2 et 10 % (24). Contrairement à ce qui est constaté chez la femme en dehors de la grossesse, cette colonisation persiste en l'absence de traitement.

2.1. Conséquences materno-fœtales

Depuis les premiers travaux de Kass (25), il est admis que 20 à 40 % des colonisations urinaires gravidiques se compliquent d'une PNA. Il est prouvé que le traitement systématique des colonisations urinaires gravidiques entraîne une diminution du risque d'évolution vers une PNA gravidique (1,24,26).

En revanche, les liens entre la colonisation urinaire gravidique et la prématurité font l'objet de controverses depuis les années 60. Selon différents auteurs, la prise en charge des colonisations urinaires ne diminuerait pas l'incidence de la prématurité (27,28). La colonisation urinaire gravidique pourrait toutefois constituer un des facteurs dans le déterminisme complexe de la prématurité, ce qui ne signifie pas qu'elle entraîne par elle-même cette complication (1,29).

Les autres conséquences obstétricales décrites dans des études plus anciennes, en particulier l'association des colonisations ou IU gravidiques à un faible poids de naissance, sont d'interprétation délicate : en effet, l'âge gestationnel à la naissance n'était pas toujours pris en compte.

La colonisation urinaire gravidique est un facteur de risque de PNA (A-I).

2.2. Dépistage et diagnostic biologique

2.2.1. Dépistage par bandelette urinaire (BU)

Le dépistage des colonisations urinaires par la réalisation d'une BU est un sujet controversé, les études retrouvant une grande variabilité de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) de cet examen au cours de la grossesse (tableau 2).

Les recommandations françaises considèrent que la bonne VPN des BU associant leucocytes et nitrites permet de les recommander pour le dépistage de la colonisation urinaire pendant la grossesse, notamment chez les femmes sans facteur de risque d'IU, un ECBU n'étant réalisé qu'en cas de positivité (leucocytes ou nitrites positifs) (30). Il n'existe pas en 2015 de donnée nouvelle justifiant de modifier cette recommandation.

Tableau 2 : performances de la bandelette urinaire pour le dépistage de la colonisation urinaire gravidique, d'après (14,16,31-39)

Leucocytes seuls	%
Sensibilité	60-70
Spécificité	96
Valeur prédictive positive	28-98
Valeur prédictive négative	90-99
Nitrites seuls	
Sensibilité	50-60
Spécificité	98-99
Valeur prédictive positive	75-82
Valeur prédictive négative	82-98
Combinés	
Sensibilité	38-80
Spécificité	85-100
Valeur prédictive positive	46-100
Valeur prédictive négative	79-94

La bandelette urinaire est l'examen généralement recommandé pour le dépistage de la colonisation urinaire gravidique (*II-B*).

2.2.2. ECBU

L'ECBU est l'examen de référence pour le diagnostic de la colonisation urinaire gravidique (40,41). Il permet également la réalisation d'un antibiogramme. Il doit être réalisé conformément aux bonnes pratiques.

Selon les dernières recommandations américaines (40) et européennes (41), une colonisation urinaire est définie comme la présence, sur 2 cultures consécutives (réalisées à 1 ou 2 semaines d'intervalle), de la même bactérie à un seuil $\geq 10^5$ UFC/ml. Afin de bien distinguer chez ces patientes asymptomatiques les colonisations vraies des contaminations dues à un prélèvement de mauvaise qualité, le seuil retenu est volontairement plus élevé que celui définissant l'IU chez les patientes symptomatiques (seuil qui varie entre 10^3 et 10^4 UFC/ml selon la bactérie en cause).

La Haute Autorité de Santé (HAS) indique que, pour des questions de faisabilité, un seul prélèvement est accepté pour détecter une colonisation urinaire (30).

L'ECBU est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de colonisation urinaire gravidique, avec un seuil de bactériurie $\geq 10^5$ UFC/ml (*II-B*)

2.3. Faut-il dépister systématiquement la colonisation urinaire gravidique ?

2.3.1. Population générale

Dans les recommandations de la HAS de mai 2007, le dépistage d'une colonisation urinaire par BU est recommandé chez toutes les femmes enceintes aux consultations des 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème}, 7^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois. Si celle-ci est positive (leucocytes ou nitrites positifs) un ECBU doit être réalisé (30). Il n'existe pas en 2015 de donnée nouvelle justifiant de modifier cette recommandation.

2.3.2. Femmes enceintes à risque d'infection urinaire

Les patientes à haut risque d'IU gravidique doivent être identifiées. Il s'agit des femmes ayant:

- une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle (uropathie malformative, troubles mictionnels)
- un diabète,
- des antécédents de cystite aiguë récidivante,

Selon la HAS, un ECBU est recommandé à la première consultation de début de grossesse, ainsi qu'aux

consultations des 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème}, 7^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois chez ces patientes (30).

Certains auteurs ont proposé un dépistage une fois par semaine par BU. Au vu des études existantes, l'intérêt d'un autodiagnostic systématique hebdomadaire des IU n'a pas été démontré chez la femme enceinte à risque (42).

Dans la population générale, le dépistage de la colonisation urinaire gravidique est effectué par la BU. Si la BU est positive (leucocytes ou nitrites positifs), une confirmation par un ECBU est requise. Pour les femmes à haut risque d'IU (uropathie sous-jacente, diabète, antécédent de cystite aiguë récidivante), le dépistage de la colonisation urinaire gravidique est effectué d'emblée par ECBU (II-B).

2.4. Faut-il traiter la colonisation urinaire gravidique ?

La nécessité du traitement des colonisations urinaires gravidiques est consensuelle. En effet, le risque de PNA gravidique justifie à lui seul le traitement des colonisations urinaires chez toutes les femmes enceintes (43,44).

L'efficacité du traitement antibiotique pour éradiquer une colonisation urinaire a été montrée dans une méta-analyse (14 études contrôlées randomisées, dont 11 anciennes) (43). Si les auteurs de cette-méta-analyse critiquent la faible qualité méthodologique d'un grand nombre d'études, ils concluent néanmoins que les résultats sont suffisamment significatifs pour être pris en compte. Ces études montrent également que le risque de PNA gravidique est significativement diminué par le traitement de la colonisation urinaire.

La bactériurie à streptocoque du groupe B (SGB) est le reflet d'une forte colonisation vaginale, et n'est associée à l'isolement de SGB à la ponction sus-pubienne que dans 60% des cas (45). De plus, la recolonisation après traitement est fréquente (25 à 30%). La question du bénéfice du traitement de la colonisation à SGB se pose donc

L'incidence exacte des PNA à streptocoque B (SGB) au cours de la grossesse n'est pas connue. En effet, les données de surveillance des infections invasives à SGB américaines, de 1999 à 2005, colligeant 14 573 cas dont 409 femmes enceintes ne mentionnent pas de PNA parmi les 31% de patientes avec bactériémie sans infection gynécologique. Cependant, il est possible que l'ECBU n'ait pas été réalisé systématiquement (46). Deux études plaident en faveur de l'existence de PNA à SGB chez la femme enceinte : Hill et al. retrouvent 11,6% de PNA à cocci à GRAM positif dont « une majorité » de SGB parmi 440 patientes (47), tandis que dans une autre étude portant sur 1887 patientes les streptocoques (toutes espèces confondues) représentent 21,4% des bactéries responsables de PNA pendant la grossesse (11).

D'autre part, deux études retrouvent une association entre colonisation urinaire à SGB et issue de grossesse défavorable. Parmi 2745 femmes enceintes, dont 69 avec colonisation urinaire à SGB, l'incidence de rupture prématurée des membranes était de 35% dans le groupe avec colonisation à SGB contre 15% dans le groupe sans colonisation (significativité statistique non précisée) (48). Une autre étude a comparé l'issue de grossesse chez des femmes enceintes avec colonisation urinaire à SGB > 10⁵ UFC/ml (N=2270), colonisation vaginale à SGB (N=3009) et absence de colonisation (N=213123). La présence d'une colonisation urinaire à SGB était significativement associée à la menace d'accouchement prématuré (OR 1,5), l'accouchement prématuré < 37 semaines (OR 2,1), la rupture prématurée des membranes (OR 1,4), la fièvre puerpérale (OR 3,1) et la chorio-amnionite (OR 4,6) (49).

Une seule étude a évalué le bénéfice du traitement des colonisations urinaires à SGB au cours de la grossesse : 37 patientes ont reçu de la pénicilline 10 MU 3 fois par jour pendant 6 jours, et 32 patientes un placebo. L'incidence de rupture prématurée des membranes était de 11% (N=4) dans le groupe traité contre 53% (N=17) dans le groupe placebo, et la survenue d'accouchement prématuré de 5% (N=2) contre 38% (N=12) (50).

Ainsi, même si les données sur le traitement de la colonisation à SGB sont limitées (une seule étude, sur de petits effectifs), la présence de cette colonisation est associée à des complications obstétricales, et est probablement à l'origine de PNA.

Les colonisations urinaires à SGB ≥ 10⁵ UFC/mL doivent être traitées, ce qui est en accord avec les recommandations internationales existantes (51-54).

D'autre part, puisque la colonisation urinaire à SGB pendant la grossesse est systématiquement associée à un portage vaginal, ces patientes doivent bénéficier de la prévention per-partum de l'infection materno-foetale à streptocoque B (55).

Le traitement antibiotique des colonisations gravidiques est efficace et évite l'évolution vers une PNA (I-A).

Il est donc recommandé pour toute bactériurie monomicrobienne $\geq 10^5$ UFC/mL, y compris pour le streptocoque B (*I-A*).

La présence d'un streptocoque B sur un prélèvement urinaire lors de la grossesse est associée à une colonisation vaginale, et requiert un traitement en per-partum,

2.5. Quels sont les antibiotiques disponibles pour le traitement des colonisations urinaires gravidiques ?

Le traitement ne doit pas être probabiliste mais adapté selon les résultats de l'antibiogramme. Il doit être débuté dès que possible après la réception des résultats en raison du risque potentiel d'évolution vers une PNA gravidique (Accord professionnel).

Bêta-lactamines et apparentés

Les bêta-lactamines n'ont pas d'effet tératogène ni foeto-toxique (56).

Amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique

Ces molécules sont recommandées si la souche isolée est sensible à l'antibiogramme, et sont utilisables pendant toute la grossesse.

L'amoxicilline est à privilégier lorsque c'est possible en raison de son spectre plus étroit et d'un impact moindre sur le microbiote intestinal.

La tolérance de l'amoxicilline-acide clavulanique administré en fin de grossesse a été mise en cause par une étude qui retrouvait, dans le contexte particulier de rupture prématurée des membranes, une augmentation du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECN) chez les prématurés dont la mère avait été exposée avant l'accouchement (étude Oracle I) (57). Cependant ce résultat ne justifie pas de restriction d'usage de l'amoxicilline-acide clavulanique en fin de grossesse pour plusieurs raisons:

- absence de stratification sur le terme et le poids de naissance des enfants ayant une ECN
- rapport de dose amoxicilline/acide clavulanique différent de celui de la spécialité disponible en France (ratio 2/1 versus 8/1),
- absence de confirmation de ces résultats par trois études ultérieures, dont une étude du même groupe ayant étudié l'intérêt de la même association amoxicilline-acide clavulanique dans la menace d'accouchement prématuré (Oracle II) (58-60)

Pivmécillinam

Le pivmécillinam, remboursé depuis 2013, est efficace dans le traitement de la colonisation urinaire gravidique (61-63). Il fait partie des antibiotiques recommandés en première intention dans les pays scandinaves en raison d'un taux de résistance très faible, d'un faible impact sur le microbiote intestinal, d'une excellente tolérance, y compris en traitement prolongé, et de son innocuité en cours de grossesse. En effet, sur plus de 6000 patientes exposées au 1^{er} trimestre, le risque malformatif est équivalent à celui de la population non exposée. De plus, parmi 16 000 femmes enceintes exposées au-delà du 1^{er} trimestre, quel que soit le terme, il n'y a pas de différence avec le groupe non exposé en ce qui concerne la prématurité, les morts fœtales, les hypoglycémies et les petits poids de naissance (62,64-68). Le pivmécillinam peut donc être utilisé pendant toute la grossesse. Il conserve une efficacité sur 70 à 90% des souches d'EBLSE.

Céphalosporines

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

Les C3G par voie orale ou injectable sont à réserver préférentiellement aux cystites et aux PNA en raison de leur impact sur le microbiote intestinal. Néanmoins, le céfixime pourra être utilisé pour traiter une colonisation urinaire gravidique dans certaines circonstances (allergie à la pénicilline et non aux céphalosporines, phénotype particulier de résistance). L'utilisation de cette molécule dans cette indication reposait jusqu'alors sur les données obtenues chez l'enfant et dans les IU à risque de complication où elle a été prescrite avec succès (69). Une étude randomisée récente comparant le céfixime à l'amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours chez 112 femmes enceintes a montré une efficacité comparable (>92% d'éradication bactériologique) des deux traitements (70).

Fluoroquinolones

Chez l'animal, aucune toxicité des fluoroquinolones sur le cartilage articulaire des nouveau-nés n'a été

observée lors de leur administration au cours de la gestation. Ces effets n'ont été décrits qu'en cas d'administration post-natale directe des fluoroquinolones aux jeunes animaux (toxicité juvénile).

Chez la femme enceinte, on dénombre à ce jour près de 1800 grossesses exposées à une fluoroquinolone au 1^{er} trimestre. Le taux global de malformations n'est pas augmenté dans cet effectif par rapport à celui de la population générale (2,8%). De plus, aucun profil malformatif spécifique ne se dégage de l'analyse détaillée des résultats, que ce soit sur le plan des atteintes musculo-squelettiques et articulaires ou sur d'autres types de malformations chez ces enfants exposés in utero.

Aux 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres, 300 patientes exposées à une fluoroquinolone sont recensées dans la littérature. Aucune atteinte fœtale ou néonatale particulière n'est retrouvée. Parmi ces patientes, une quarantaine d'entre elles ont été exposées pendant toute la grossesse à une fluoroquinolone pour une tuberculose multi-résistante. Au décours d'un suivi de ces enfants de 33 à 45 mois après la naissance, aucun effet indésirable attribuable au traitement n'est observé.

Les données les plus nombreuses sur les traitements par fluoroquinolone concernent la ciprofloxacine. Parmi 830 enfants exposés au 1^{er} trimestre, 49 sont malformés, soit 2,3% d'entre eux, taux qui est similaire à celui de la population générale. Par ailleurs, parmi les 200 grossesses exposées au-delà du 1^{er} trimestre, aucun effet spécifique n'est rapporté. Pour l'ofloxacine et la lévofloxacine, en regroupant les données (considérant que la lévofloxacine est l'énantiomère S (-) de l'ofloxacine), aucun effet tératogène n'est observé sur plus de 400 grossesses exposées au 1^{er} trimestre (2,7%). Au-delà du 1^{er} trimestre, les effectifs sont très réduits (une dizaine de grossesses), cependant aucun effet spécifique n'est rapporté chez ces enfants (71-85).

Compte tenu de ces résultats, en cas de nécessité d'une fluoroquinolone, l'utilisation de la ciprofloxacine sera privilégiée en cours de grossesse dans le cadre du traitement d'une IU quel que soit le terme gestationnel. Celle-ci sera néanmoins préférentiellement réservée au traitement des cystites et des PNA, en raison de son impact sur le microbiote intestinal.

Fosfomycine-trométamol

La tolérance maternelle de la fosfomycine-trométamol est excellente. Les données disponibles au 1^{er} trimestre sont très pauvres (environ une vingtaine de grossesses exposées), et plus nombreuses aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (environ 300 grossesses publiées). Aucun effet malformatif, foetotoxique ou néonatal n'a été rapporté.

Plusieurs études ont validé son efficacité dans le traitement de la colonisation urinaire gravidique (86-88).

Bayrak et al. ont montré, chez des femmes enceintes au 2^{ème} trimestre, une efficacité comparable de la fosfomycine-trométamol en dose unique (N=44) et du céfuroxime-axetil pendant 5 jours (N=40) (93,2% et 95% de succès respectivement) (89).

Estabanez et al. ont comparé la fosfomycine-trométamol en dose unique (n=18 au 1^{er} trimestre et n=35 au-delà) à l'amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours (n=56): l'éradication microbiologique était comparable entre les deux groupes (83% et 80%), avec une meilleure tolérance digestive du traitement par fosfomycine-trométamol (90).

De plus, la fosfomycine-trométamol a un faible impact sur le microbiote intestinal et une efficacité conservée sur 98% des souches d'EBLSE.

Nitrofurantoïne

L'efficacité de la nitrofurantoïne dans la colonisation urinaire gravidique est démontrée en traitement de 7 jours (86% d'éradication bactériologique à 14 jours post-traitement); en revanche un traitement monodose est insuffisant (87,91,92).

Les effets indésirables non spécifiques à la grossesse, en particulier hépatiques et pulmonaires, sont détaillés dans le chapitre «Cystite simple» des recommandations de prise en charge des IU communautaires. D'exceptionnelles toxicités maternelles ont été décrites (93,94).

Aucun effet malformatif n'est rapporté en cas d'utilisation de la nitrofurantoïne pendant l'organogenèse (2 premiers mois de grossesse) sur des effectifs cumulant plusieurs milliers de grossesses exposées. Le recul d'utilisation de la nitrofurantoïne en 2^{ème} partie de grossesse est considérable, et permet de considérer que la tolérance foetale est bonne (68,95-98). Un ictère néonatal est possible en cas de traitement par nitrofurantoïne dans les 30 jours précédant l'accouchement, essentiellement chez les enfants présentant un déficit en G-6-PD. Un cas d'anémie hémolytique chez un nouveau-né, sans déficit en G-6-PD, potentiellement imputable à la nitrofurantoïne a été rapporté, après un traitement maternel 3 semaines avant l'accouchement (99).

La nitrofurantoïne a un faible impact sur le microbiote intestinal, et reste efficace sur les souches d'EBLSE dans plus de 90% des cas.

Triméthoprim (TMP) et sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP)

Il est préférable, par prudence, de ne pas utiliser le TMP et le SMX-TMP pendant les deux premiers mois de la grossesse. En effet, un effet malformatif potentiel a été rapporté (100,101). Ils ne sont cependant pas formellement contre-indiqués lorsqu'il n'existe pas d'alternative; une supplémentation maternelle en acide folique est alors souhaitable, associée à un suivi échographique rapproché de l'enfant. Leur utilisation est donc essentiellement envisageable à partir du troisième mois de grossesse, et jusqu'au terme. L'impact du SMX-TMP sur le microbiote intestinal est marqué, celui du TMP seul est peu étudié.

2.6. Durée de traitement

La durée optimale de traitement des colonisations urinaires gravidiques est discutée. Les dernières méta-analyses ne permettent pas de répondre à cette question (43). Il n'est pas démontré que les traitements en prise unique ou de durée courte soient aussi efficaces que les traitements prolongés (92), à l'exception du traitement par fosfomycine-trométamol en monodose.

Dans la population générale, il a été montré que les traitements prolongés sont plus efficaces en terme d'éradication bactérienne que les traitements en prise unique ou en traitement court (102).

Cela justifie de proposer un traitement prolongé de 7 jours, dans cette population pour laquelle les conséquences d'un traitement insuffisant peuvent être graves.

Un traitement prolongé par nitrofurantoïne ou SMX-TMP pendant toute la durée de la grossesse n'est pas supérieur aux traitements intermittents. Cela a été démontré dans une étude où les résultats obtenus avec un traitement continu ou un traitement de 14 jours de nitrofurantoïne ou de SMX-TMP étaient similaires (103). Une autre étude a montré qu'un traitement quotidien par nitrofurantoïne n'apportait pas de bénéfice par rapport à une surveillance rapprochée chez les femmes enceintes présentant des IU récidivantes (104). Ces traitements prolongés ne sont donc pas recommandés.

En l'absence d'études de bonne qualité sur les traitements courts (3 jours), la durée de traitement recommandée est de 7 jours, à l'exception de la fosfomycine-trométamol en prise unique (*II-B*). Les traitements d'une durée supérieure à 7 jours ne sont pas recommandés (*II-B*).

2.7. Traitement antibiotique en pratique (Algorithme 1)

Les données de la littérature ne permettent pas de définir un schéma de traitement optimal de la colonisation urinaire gravidique (105). Il est proposé de privilégier, lorsque c'est possible, les molécules ayant le spectre le plus étroit, le moindre impact sur le microbiote intestinal et la meilleure tolérance materno-fœtale (Accord professionnel).

1ère intention

Amoxicilline (*II-B*)

2ème intention

Pivmécillinam (*II-B*)

3ème intention

Fosfomycine-trométamol (*II-B*)

4^{ème} intention

Triméthoprim (à éviter les deux premiers mois de la grossesse) (*IV-C*)

5^{ème} intention (hiérarchie selon l'impact écologique, l'efficacité étant comparable)

- Nitrofurantoïne (traitements itératifs contre-indiqués) (*II-B*)
- SMX-TMP (à éviter les deux premiers mois de la grossesse) (*IV-C*)
- Amoxicilline-acide clavulanique (*II-B*)
- Céfixime (*II-B*) ou ciprofloxacine (*IV-C*)

Ce qui est nouveau dans le traitement de la colonisation gravidique :

- hiérarchie des choix antibiotiques privilégiant les molécules ayant le spectre le plus étroit, le moindre impact sur le microbiote intestinal et la meilleure tolérance materno-fœtale (amoxicilline, pivmécillinam et fosfomycine- trométamol)
- place de la fosfomycine-trométamol et du triméthoprimé dans cette indication

2.8. Suivi après traitement

Il est recommandé d'effectuer un ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement (la réalisation d'un ECBU trop précoce, par exemple à 48h de la fin du traitement, n'est pas recommandée, du fait d'un risque d'une culture encore négative à ce stade, rassurant à tort).

Une surveillance mensuelle de l'ECBU jusqu'à l'accouchement est conseillée (Accord professionnel).

3. CYSTITES AIGUES GRAVIDIQUES

L'incidence exacte des cystites aiguës chez la femme enceinte est inconnue. Elle se situerait entre 1 et 2 % (106). Cette fréquence est similaire à celle des cystites aiguës survenant chez la femme sexuellement active en dehors de la grossesse.

3.1. Diagnostic clinique

La cystite aiguë se reconnaît à ses 3 signes habituels: brûlures et douleurs à la miction, mictions impérieuses, pollakiurie. Une hématurie macroscopique est possible. La cystite aiguë est caractérisée d'autre part par l'absence de fièvre et l'absence de douleurs lombaires (évoquant une PNA). Les signes de cystite sont d'apparition plus ou moins brutale, et peuvent être isolés ou associés entre eux. Le diagnostic clinique doit s'assurer de l'absence de PNA de présentation fruste (fébricule, lombalgie sourde).

3.2. Examens complémentaires

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

Le seuil de leucocyturie considéré comme significatif est $\geq 10^4$ /mL

Le seuil de bactériurie considéré comme significatif est

- pour *E. coli* et *Staphylococcus saprophyticus* $\geq 10^3$ UFC/ml

- pour les autres entérobactéries, les entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa* et *S. aureus* $\geq 10^4$ UFC/ml

Le diagnostic de cystite aiguë gravidique repose sur l'association de signes cliniques évocateurs et d'un ECBU positif avec leucocyturie et bactériurie significatives (IV-B).

3.3. Traitement antibiotique

Parmi les antibiotiques proposés ici, les données de la littérature ne montrent pas de supériorité d'une molécule par rapport aux autres. En particulier, la Cochrane Library a publié en 2011 une méta-analyse de 10 études pour un total de 1125 femmes enceintes souffrant de cystite et de PNA gravidiques (107). Les auteurs concluent que les différents schémas analysés apportaient des taux d'efficacité très satisfaisants, avec une incidence très faible de complication et d'intolérance médicamenteuse. Tous les schémas rapportés étant efficaces, les données apparaissaient insuffisantes pour recommander une option thérapeutique particulière plutôt qu'une autre, d'autant plus que les séries portaient pour beaucoup sur un nombre très limité de patientes ne permettant pas de dégager des différences significatives.

Les choix sont donc hiérarchisés en fonction de critères de tolérance incluant l'impact sur le microbiote intestinal.

3.3.1. Traitement probabiliste

Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme, en raison du risque d'évolution vers une PNA.

Dans la cystite gravidique, un traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme (IV-B).

Antibiotiques non recommandés

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

Antibiotiques envisageables

Fosfomycine-trométamol

La fosfomycine-trométamol est efficace dans le traitement de la cystite gravidique. Sa tolérance materno-fœtale figure au paragraphe 2.5.

Comparée au ceftibutène (400 mg/jour pendant 3 jours) chez 41 patientes avec cystite gravidique, une dose unique de fosfomycine-trométamol (3g) a permis l'éradication microbiologique dans 95% des cas (contre 90% dans le groupe ceftibutène, différence non significative). La tolérance maternelle était satisfaisante dans les deux groupes (108).

Usta et al. ont comparé 3 stratégies de traitement de la cystite gravidique: fosfomycine-trométamol en dose unique, amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 jours, et céfuroxime-axétil pendant 5 jours, chaque groupe comportant 30 patientes. L'efficacité clinique était comparable entre les trois groupes (76,8%, 77,8% et 86,2%), de même que l'éradication microbiologique (82,1%, 81,5% et 89,7%). En revanche, l'observance était meilleure dans le groupe traité par fosfomycine-trométamol (100%) que dans les deux autres groupes (77,8% et 82,8%, $p < 0,05$) (109).

Par ailleurs, les données générales concernant la fosfomycine-trométamol montrent un taux de résistance particulièrement faible à la molécule (y compris pour les EBLSE), un effet mineur sur le microbiote intestinal, une prévalence très faible des risques d'intolérance grave, et une absence de toxicité fœtale.

Durant des années, les traitements courts de la cystite gravidique n'ont pas été admis au motif d'un risque de moindre efficacité, et ceci est traduit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel de la molécule.

Cependant, la méta-analyse de la Cochrane Library de 2011 évoquée plus haut ne montre pas d'infériorité de la fosfomycine-trométamol en dose unique par rapport aux différents comparateurs en traitement long.

D'autre part, un suivi microbiologique étant recommandé chez les femmes enceintes ayant présenté un antécédent de colonisation ou de cystite gravidique, un éventuel échec microbiologique pourrait être identifié rapidement par l'ECBU de contrôle, recommandé 8 à 10 jours après la fin du traitement.

Privilégier un traitement probabiliste par fosfomycine-trométamol permet aussi de simplifier les prises en charge. En effet, en raison de la faible prévalence de souches de *E. coli* résistantes, un faible pourcentage de patientes nécessiteront une adaptation du schéma thérapeutique après les résultats de l'ECBU initial (par exemple en cas de cystite à *S. saprophyticus*). Le traitement probabiliste par fosfomycine-trométamol sera donc *de facto* le traitement définitif pour la majorité des patientes. La fosfomycine-trométamol reste l'antibiotique de première intention même en cas de cystites récidivantes.

Céfixime

Le céfixime est la seule C3G par voie orale recommandée dans cette indication. Il est utilisable pendant toute la durée de la grossesse. Cette recommandation ne repose pas sur des études réalisées chez la femme enceinte, mais est extrapolée de la population générale où l'efficacité du céfixime a été démontrée.

Le céfixime présente cependant plusieurs inconvénients écologiques: son impact sur le microbiote intestinal maternel n'est pas négligeable, un traitement par céfixime peut favoriser la survenue d'une colite pseudomembraneuse à *C. difficile*, et une antibiothérapie par céfixime est un facteur de risque de sélection d'entérobactéries productrices de BLSE.

De plus, le céfixime fait partie des « antibiotiques critiques » dont l'usage doit être particulièrement parcimonieux.

Pivmécillinam

Comme expliqué plus haut, le pivmécillinam est un antibiotique largement utilisé au cours de la grossesse dans les pays scandinaves. La molécule est très bien tolérée, avec un risque d'accident grave (anaphylactique) particulièrement faible.

Le taux de résistance des isolats urinaires de *E. coli* des femmes jeunes a été réévalué à la baisse ces

dernières années en France (pour des raisons méthodologiques), étant nettement inférieur à 10 % dans plusieurs séries.

Fluoroquinolones

Dans cette population (femmes jeunes, le plus souvent sans comorbidité majeure), la prévalence attendue de résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones est faible (< 10%). Cette classe, en particulier la ciprofloxacine (cf 2.5), est donc intéressante en traitement probabiliste de la cystite gravidique.

En revanche, les fluoroquinolones font partie des « antibiotiques critiques », du fait d'un impact non négligeable sur le microbiote intestinal, y compris comme facteur de risque de colonisation/infection ultérieure à EBLSE avec un risque de transmission materno-fœtale.

Nitrofurantoïne

Comme pour le céfixime, les études sur la nitrofurantoïne dans la cystite gravidique manquent. Les données d'efficacité sont extrapolées d'une part à partir des études dans la population générale, et d'autre part à partir de l'importante série ayant validé la nitrofurantoïne dans le traitement des colonisations urinaires gravidiques, avec un bénéfice net d'un traitement de 7 jours par rapport au traitement d'une journée (91).

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

Le risque d'effet indésirable maternel est le même que dans la population générale (risque très faible d'incident toxique grave). Comme évoqué plus haut, la tolérance fœtale est très satisfaisante (cf 2.5).

Traitement probabiliste en pratique (Algorithme 2)

1ère intention

Fosfomycine-trométamol (*II-B*)

2ème intention

Pivmécillinam (*II-B*)

3ème intention

Nitrofurantoïne (*IV-C*)

4^{ème} intention

Céfixime (*II-B*) ou ciprofloxacine (*IV-C*)

Ce qui est nouveau dans le traitement probabiliste de la cystite gravidique :

- la place de la fosfomycine-trométamol et du pivmécillinam respectivement en première et deuxième intention
- l'utilisation possible de la ciprofloxacine en quatrième intention

3.3.2. Traitement de relais après antibiogramme

L'antibiothérapie doit être adaptée à 48h, en fonction des résultats de l'antibiogramme. Comme évoqué plus haut, avec un choix de première intention par fosfomycine-trométamol, il n'est pas anticipé dans l'épidémiologie actuelle de nombreuses situations impliquant un changement thérapeutique lors de la réévaluation.

Lorsque un changement est nécessaire, la hiérarchie est la même que pour la colonisation gravidique.

1ère intention

Amoxicilline

2ème intention

Fosfomycine-trométamol ou pivmécillinam

3^{ème} intention

Triméthoprim (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)

4ème intention (hiérarchie selon impact écologique)

- Nitrofurantoïne (traitements itératifs contre-indiqués)
- SMX-TMP (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céfixime ou ciprofloxacine

3.3.3. Durée de traitement et suivi

La durée de traitement n'est pas consensuelle. Comme dans les colonisations urinaires gravidiques, un traitement de 7 jours peut être recommandé, sauf pour la fosfomycine-trométamol (monodose).

Un ECBU 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est recommandé, suivi d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

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

4. PYELONEPHRITE AIGUE GRAVIDIQUE

Les PNA sont observées au cours de 0,5 à 1 % des grossesses (11).

4.1. Conséquences materno-fœtales

Les PNA sont à l'origine d'une morbidité maternelle importante puisque 25% des sepsis maternels sont d'origine urinaire (110). Le lien entre PNA et accouchement prématuré apparaît dans plusieurs études observationnelles rétrospectives (9,11), mais d'autres études ne retrouvent pas de conséquence de la survenue d'une PNA sur l'issue de grossesse (111,112).

La PNA gravidique pourrait être associée à un risque accru de prématurité (III-C).

4.2. Diagnostic clinique

La PNA siège le plus souvent à droite (111). Les signes cliniques sont les mêmes que ceux de la PNA hors de la grossesse.

Les signes de gravité de la PNA gravidique sont les mêmes que dans la population générale :

- sepsis grave
- choc septique
- indication de drainage chirurgical ou interventionnel (risque d'aggravation du sepsis en péri-opératoire)

Sepsis grave

Sepsis + au moins un critère parmi

Lactates > 2 mmol/l (ou > 1,5 fois la normale)

Hypotension artérielle systolique < 90 mmHg
ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base,
ou moyenne < 65 mmHg,
ou PA diastolique < 40 mm Hg.

Dysfonction d'organe (une seule suffit) :

Respiratoire :

PaO₂ < 60 mmHg ou SpO₂ < 90 % à l'air (*a fortiori* sous O₂),

ou PaO₂/FiO₂ < 300,

ou baisse de ce rapport de plus de 20 % chez le malade sous assistance ventilatoire.

Rénale :

oligurie < 0,5 ml/kg par heure, persistante pendant 3 heures malgré le

	remplissage ou créatinine >177 µmol/l (20 mg/l), ou élévation de plus de 50 % par rapport au chiffre de base. Coagulation : thrombopénie < 100 000/mm ³ ou TP < 50 %, ou chute de plus de 30 % des plaquettes ou du TP sur 2 prélèvements successifs. Présence d'une CIVD. Hépatique : hyperbilirubinémie > 34 µmol/l Fonctions supérieures : encéphalopathie ou syndrome confusionnel, qui pourrait être traduit par un score de Glasgow <14.
Choc septique	Persistance de l'hypotension (PAs <90 ou PAm < 65 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion (lactatémie ≥ 4 mmol/l, oligurie) malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection.

D'après : Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation 16 (2007) S1–S21.

4.3. Examens complémentaires

Un ECBU doit être effectué en urgence. Les seuils de leucocyturie et bactériurie sont les mêmes que dans la cystite gravidique.

L'intérêt de réaliser des hémocultures systématiques dans les PNA gravidiques sans signe de gravité est débattu. Une bactériémie est constatée chez environ 15 à 20 % des femmes enceintes ayant une PNA (113), soit une incidence comparable à celle observée pour les autres formes de PNA. Une série rétrospective de 194 cas de PNA relevant d'une hospitalisation dont 37 cas de PNA gravidiques a conclu à l'absence d'impact du résultat des hémocultures sur la prise en charge (114). Une autre série rétrospective de 158 cas de PNA féminines à risque de complication dont seulement 5 cas de PNA gravidiques a abouti à la même conclusion (115).

En cas de PNA grave, les hémocultures sont indiquées, comme dans toute infection bactérienne grave.

Un autre intérêt des hémocultures est d'éliminer une bactériémie d'autre origine devant un tableau atypique (fièvre nue avec BU positive par exemple).

Pour les autres cas - PNA gravidiques sans signe de gravité ni doute diagnostique- les hémocultures peuvent être considérées comme optionnelles, puisqu'elles ne modifient pas la prise en charge (116). Cependant, ces patientes relevant en général d'une prise en charge initialement hospitalière, les hémocultures sont le plus souvent réalisées de manière systématique dans le bilan initial.

Il est recommandé d'effectuer un bilan sanguin comportant NFS, créatininémie et CRP.

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

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

4.4. Traitement

4.4.1. Hospitalisation ou traitement à domicile?

L'hospitalisation initiale est usuelle.

Néanmoins, deux auteurs ont étudié la possibilité de proposer une poursuite de traitement ambulatoire rapide après une brève période d'observation en milieu hospitalier.

Wing a proposé une prise en charge initiale en milieu hospitalier permettant l'administration des deux premières doses de ceftriaxone, puis une réévaluation à 48-72h. N'étaient pas retenues pour un traitement ambulatoire : les patientes présentant un sepsis, une insuffisance respiratoire, des contractions utérines ou autre complication obstétricale, des anomalies urologiques ou des antécédents d'IU récidivantes avec risque de résistance. Les auteurs ne trouvaient pas de différence significative sur les issues des patientes, mais sur 246 patientes incluses dans l'étude, seules 92 étaient éligibles à un traitement ambulatoire.

Brooks a mené une étude de type avant-après incluant 34 patientes pour un traitement ambulatoire. La période d'observation en milieu hospitalier était réduite à 2 heures. Les critères d'hospitalisation

conventionnelle étaient : la présence d'un sepsis, une fièvre > 39°C, la présence de nausées ou de vomissements, un doute diagnostique, un terrain immunodéprimé (diabète, VIH, toxicomanie, corticothérapie), les antécédents d'IU récidivante, la présence d'une menace d'accouchement prématuré, une grossesse multiple, l'allergie à la pénicilline, les antécédents urologiques, une patiente sondée à demeure, le refus de la patiente. Les patientes ont été comparées à 29 patientes-témoin prises en charge avant la mise en place de ce protocole. Les auteurs n'ont pas observé de complication grave dans le groupe « ambulatoire ». Quatre d'entre elles ont été réhospitalisées et une a présenté une récurrence de PNA. Dans le groupe témoin, une patiente a présenté une complication grave (insuffisance respiratoire aiguë) et une a présenté une récurrence de PNA.

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

Un traitement ambulatoire pourrait être envisageable après une évaluation en milieu hospitalier si toutes les conditions suivantes sont réunies (Accord professionnel) :

- bonne tolérance clinique
- PNA non-hyper-algique
- absence de vomissement
- examen obstétrical normal
- contexte se prêtant à une surveillance à domicile par des proches
- absence d'immunodépression, de contexte d'IU récidivante, de malformation urologique connue

En cas de PNA gravidique, une évaluation hospitalière initiale est conseillée, après laquelle un traitement ambulatoire est envisageable chez certaines patientes sélectionnées.
En cas d'hospitalisation initiale, le retour à domicile est possible après 48-72 heures, sous réserve de disposer des résultats de l'ECBU, et d'une évolution favorable.

4.4.2. Antibiothérapie (Algorithme 3)

Les études comparant l'efficacité de différents antibiotiques en traitement des PNA gravidiques sont peu nombreuses (117,118).

Antibiothérapie probabiliste

Le traitement doit être débuté en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend de la présence ou non de signes de gravité, et, dans les PNA graves, des facteurs de risque d'infection par une EBLSE. Il est proche de celui des PNA de la femme hors situation de grossesse (le rationnel de ces choix est détaillé dans le chapitre correspondant du reste de la recommandation « Infections urinaires communautaires de l'adulte »).

Le traitement de la PNA gravidique doit être débuté en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme (IV-B).

En l'absence de signe de gravité

1ère intention

Céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) par voie injectable (céfotaxime, ceftriaxone), en raison de leur spectre (efficace sur le plupart des entérobactéries communautaires responsables de PNA) et de leur excellente tolérance (119,120) (IV-C).

En cas d'allergie aux C3G

Aztréonam (en hospitalisation) ou ciprofloxacine (en l'absence de traitement par quinolones dans les 6 derniers mois) (IV-C).

PNA avec signe de gravité

L'hospitalisation est systématique.

Le traitement comporte une antibiothérapie, initialement probabiliste, et un drainage chirurgical ou

interventionnel en urgence en cas d'obstacle.

Le traitement est le même que celui des PNA avec signe de gravité survenant hors de la grossesse.

Le bénéfice d'une bithérapie avec un aminoside à la phase initiale est incontestable. En effet, les aminosides sont rapidement bactéricides, ont une excellente diffusion intra-rénale, et une synergie avec les bêta-lactamines. De surcroît ils permettent d'élargir le spectre, en particulier vis-à-vis des EBLSE, dont la prévalence est de l'ordre de 5 % en population générale française, mais peut être supérieure en cas de facteur de risque spécifique. Parmi les aminosides, l'amikacine est privilégiée, en raison d'une sensibilité proche de 90% chez les souches de *E. coli* BLSE, alors que la sensibilité de ces souches à la gentamicine est évaluée à seulement 65-70%.

La variabilité du taux de résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones ne permet plus l'usage de cette classe en probabiliste dans les infections graves à entérobactéries.

Les C3G restent indiquées en traitement probabiliste, excepté lorsqu'une IU à EBLSE est suspectée.

1^{ère} intention

C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine (IV-C)

En cas d'allergie

Aztréonam + amikacine (IV-C)

En cas d'antécédent de colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois

Imipénème + amikacine (IV-C))

En cas de choc septique, avec au moins un facteur de risque d'IU à EBLSE

Imipénème + amikacine (IV-C)

Dans le cas particulier du choc septique, l'extrême gravité de l'infection justifie de prendre en compte le risque d'IU à EBLSE dès qu'un des facteurs de risque suivants est présent :

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
- antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- vie en établissement de long-séjour

Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme

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

Les antibiotiques recommandés sont (par ordre alphabétique) (*Accord professionnel*) :

- amoxicilline (à privilégier en cas de souche sensible),
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- ciprofloxacine,
- SMX-TMP (à éviter les 2 premiers mois de la grossesse)

Traitement de relais d'une PNA documentée à EBLSE

Dans cette situation, il faut privilégier toutes les alternatives possibles aux carbapénèmes (*Accord professionnel*). Le rationnel des choix est détaillé dans le texte « Infections urinaires communautaires de l'adulte ».

Les spécificités de la femme enceinte sont :

- parmi les fluoroquinolones, seule la ciprofloxacine est proposée, en raison de données de tolérance mieux étayées que pour les autres fluoroquinolones
- parmi les carbapénèmes, seul l'imipénème est proposé, pour la même raison
- la témocilline pourrait à l'avenir faire partie des alternatives, mais l'absence de donnée sur son utilisation au cours de la grossesse ne permet pas actuellement de la proposer chez la femme enceinte.

Antibiogramme		
	1^{er} choix	
Fluoroquinolones-S	ciprofloxacine	
Fluoroquinolones-R et SMX-TMP-S	SMX-TMP (à éviter les 2 premiers mois de la grossesse)	
Fluoroquinolones-R et SMX-TMP-R	Amoxicilline+acide clavulanique	Si CMI \leq 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam	Si CMI \leq 8 mg/l
	Céfotaxime	Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftriaxone	Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftazidime	Si CMI \leq 1 mg/l
	Céfépime	Si CMI \leq 1 mg/l
	2^{ème} choix	
	Céfoxitine ^a	Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)	
	3^{ème} choix (en l'absence d'alternative)	
	Imipénème	

^a : risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.

Ce qui est confirmé :

- la place des C3G en probabiliste en première intention dans les PNA sans signe de gravité
- la bithérapie avec un aminoside (de préférence l'amikacine) en cas de forme grave

Ce qui est nouveau :

- le positionnement des carbapénèmes en probabiliste dans les formes graves en fonction des facteurs de risque d'infection à EBLSE
- la possibilité d'utiliser la ciprofloxacine en probabiliste, dans les PNA sans signe de gravité et sans exposition aux quinolones dans les 6 mois, chez la patiente allergique aux C3G, et en traitement de relais selon les données de l'antibiogramme.

4.4.3. Durée de traitement et suivi

En l'absence d'étude clinique évaluant des traitements plus courts, la durée totale du traitement est habituellement de 10-14 jours, comme dans les PNA à risque de complication hors situation de grossesse (Accord professionnel).

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

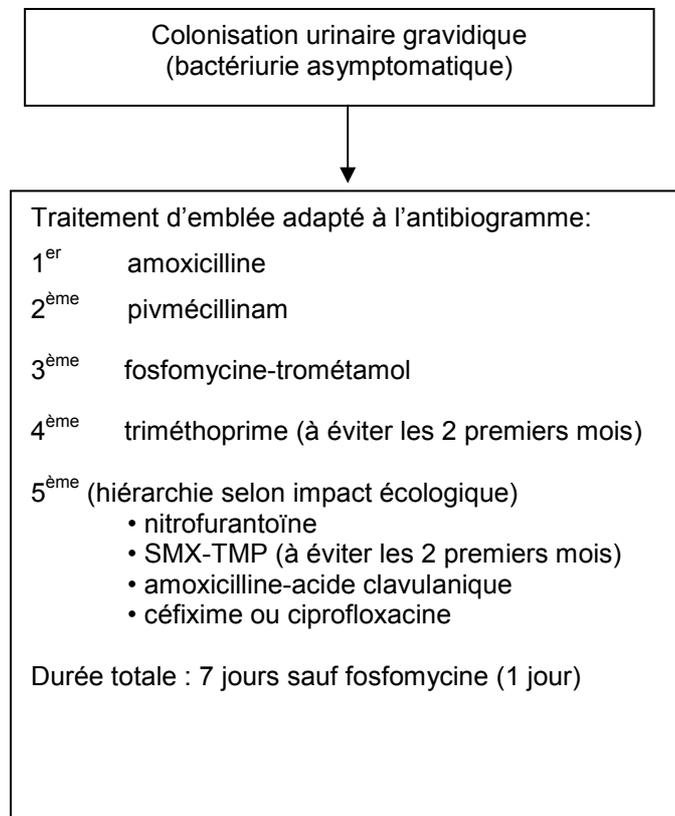
Une surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable, en particulier à 48-72 h de traitement.

Une récurrence de PNA est observée chez environ 20 % des femmes avant l'accouchement (113). Il est conseillé de réaliser un ECBU de contrôle 8-10 jours après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

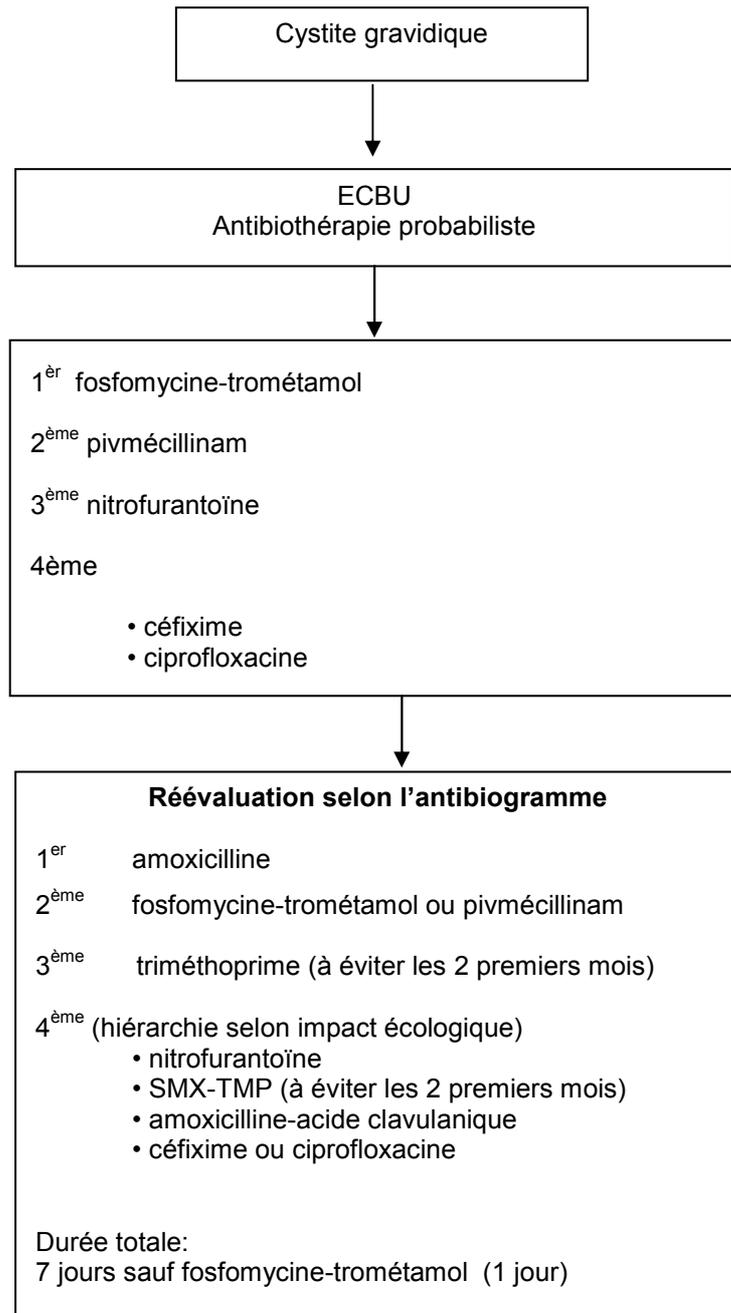
La durée du traitement antibiotique d'une PNA gravidique est de 10-14 jours (Accord professionnel).
Un ECBU de contrôle doit être effectué, dans les 8 à 10 jours après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement (Accord professionnel).

5. ALGORITHMES

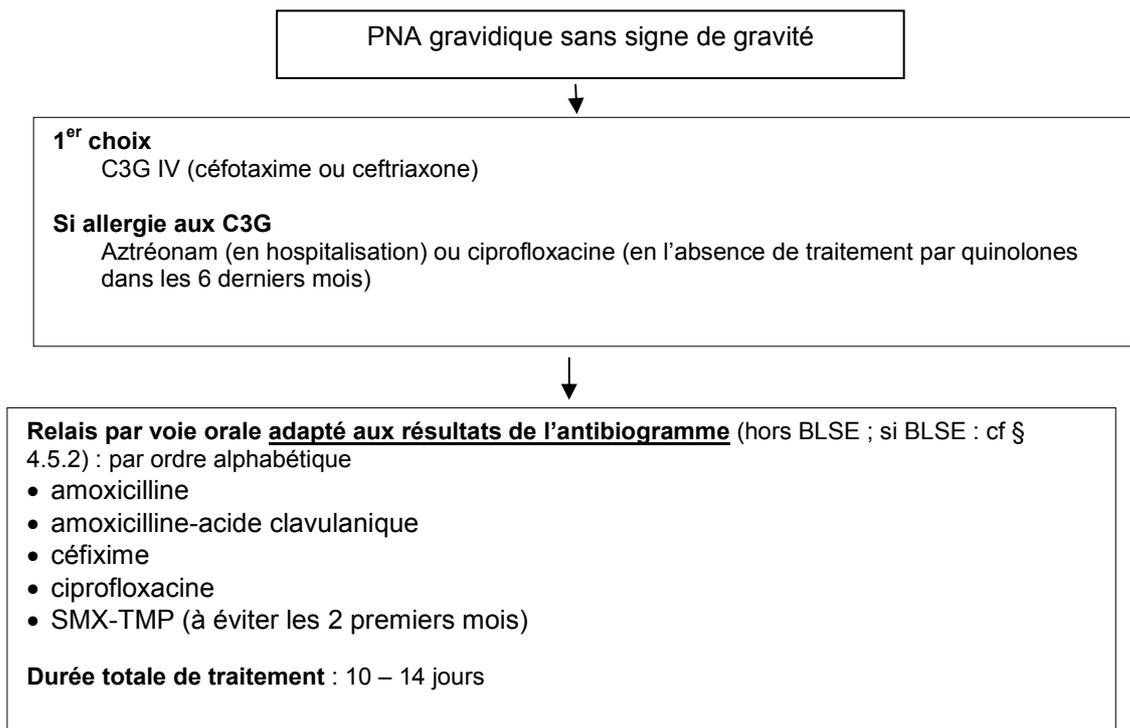
Algorithme 1: Colonisation urinaire gravidique



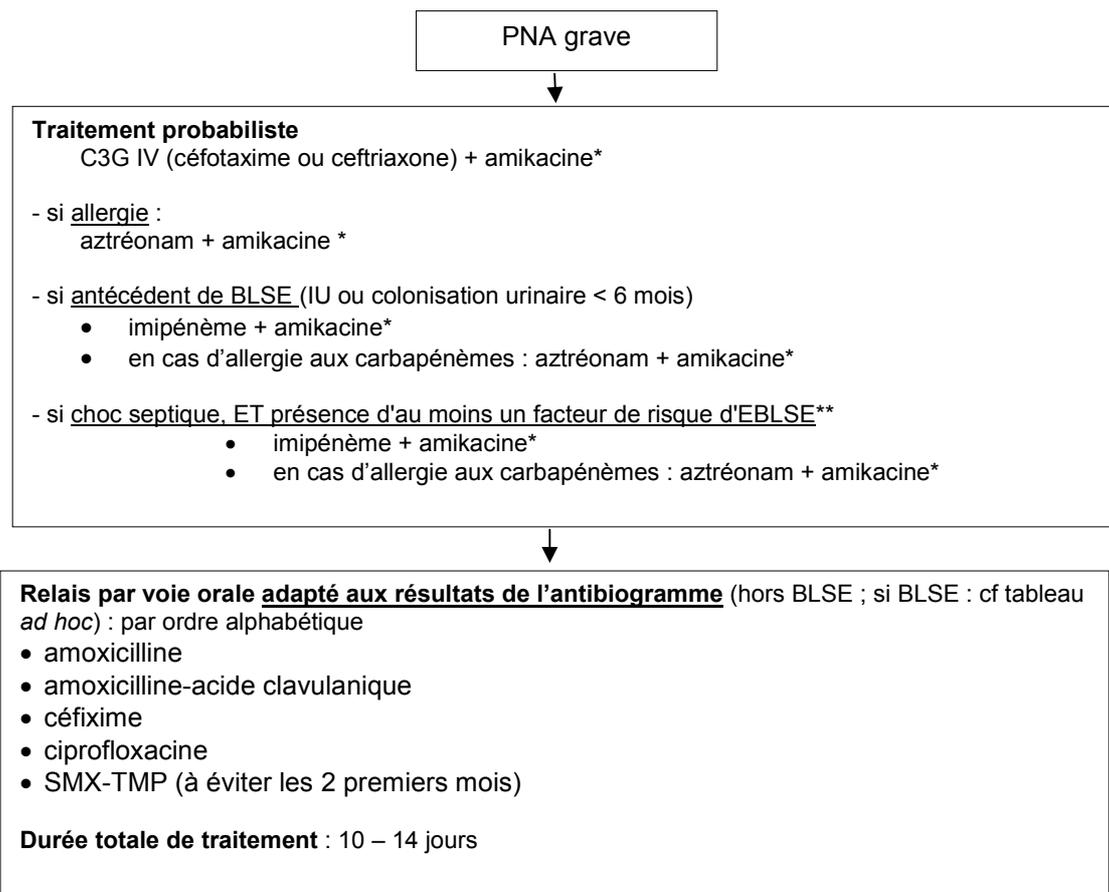
Algorithme 2: Cystite gravidique



Algorithme 3: Pyélonéphrite aiguë gravidique sans signe de gravité



Algorithme 4 : Pyélonéphrite aiguë gravidique grave



* Durée de traitement pour les aminosides entre 1 et 3 jours.

** Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

6. REFERENCES

1. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2007 Jun;21(3):439–50.
2. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997 Sep;11(3):593–608.
3. Connolly A, Thorp JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am*. 1999 Nov;26(4):779–87.
4. Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1991 Mar;75(2):359–73.
5. Sandberg T, Lidin-Janson G, Edén CS. Host response in women with symptomatic urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1989;21(1):67–73.
6. Emiru T, Beyene G, Tsegaye W, Melaku S. Associated risk factors of urinary tract infection among pregnant women at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes*. BioMed Central Ltd; 2013;6(1):292.
7. Mokube MN, Atashili J, Halle-Ekane GE, Ikomey GM, Ndumbe PM. Bacteriuria amongst pregnant women in the Buea Health District, Cameroon: prevalence, predictors, antibiotic susceptibility patterns and diagnosis. Conly J, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013;8(8):e71086.
8. Awolude OA, Adesina OA, Oladokun A, Mutiu WB, Adewole IF. Asymptomatic bacteriuria among HIV positive pregnant women. *Virulence*. Landes Bioscience; 2010 May;1(3):130–3.
9. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Elsevier Ireland Ltd; 2012 May 1;162(1):24–7.
10. Hackenhaar AA, Albernaz EP. [Prevalence and associated factors with hospitalization for treatment of urinary tract infection during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013 May;35(5):199–204.
11. Wing DA, Fasset MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2014 Mar;210(3):219.e1–6.
12. Alemu A, Moges F, Shiferaw Y, Tafess K, Kassu A, Anagaw B, et al. Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. BioMed Central Ltd; 2012;5(1):197.
13. Artero A, Alberola J, Eiros JM, Nogueira JM, Cano A. Pyelonephritis in pregnancy. How adequate is empirical treatment? *Rev Esp Quimioter*. 2013 Mar;26(1):30–3.
14. Awonuga DO, Dada-Adegbola HO, Fawole AO, Olala FA, Onimisi-Smith HO. Asymptomatic bacteriuria among an obstetric population in Ibadan. *West Afr J Med*. 2011 Mar;30(2):89–93.
15. Darzé OISP, Barroso U, Lordelo M. [Clinical predictors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011 Aug;33(8):196–200.
16. Masinde A, Gumodoka B, Kilonzo A, Mshana SE. Prevalence of urinary tract infection among pregnant women at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Tanzan J Health Res*. 2009 Jul;11(3):154–9.
17. Moyo SJ, Aboud S, Kasubi M, Maselle SY. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania. *Tanzan J Health Res*. 2010 Oct;12(4):236–40.
18. Obiora CC, Dim CC, Ezegwui HU, Nwogu-Ikojo EE, Okeudo C. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women with sickle cell trait in Enugu, South Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2014 Jan;17(1):95–9.
19. Oli AN, Okafor CI, Ibezim EC, Akujiobi CN, Onwunzo MC. The prevalence and bacteriology of asymptomatic bacteriuria among antenatal patients in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital Nnewi;

South Eastern Nigeria. Niger J Clin Pract. 2010 Dec;13(4):409–12.

20. Hamdan HZ, Ziad AHM, Ali SK, Adam I. Epidemiology of urinary tract infections and antibiotics sensitivity among pregnant women at Khartoum North Hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob. BioMed Central Ltd*; 2011;10(1):2.
21. Andabati G, Byamugisha J. Microbial aetiology and sensitivity of asymptomatic bacteriuria among ante-natal mothers in Mulago hospital, Uganda. *Afr Health Sci*. 2010 Dec;10(4):349–52.
22. Çelen Ş, Oruç AS, Karayalçın R, Saygan S, Ünlü S, Polat B, et al. Asymptomatic Bacteriuria and Antibacterial Susceptibility Patterns in an Obstetric Population. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2011;2011(2):1–4.
23. Unlu BS, Yildiz Y, Keles I, Kaba M, Kara H, Tasin C, et al. Urinary tract infection in pregnant population, which empirical antimicrobial agent should be specified in each of the three trimesters? *Ginekol Pol*. 2014 May;85(5):371–6.
24. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Smaill FM, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007;(2):CD000490.
25. KASS EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med*. 1960 Feb;105:194–8.
26. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Smaill F, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001;(2):CD000490.
27. Naeye RL. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. *N Engl J Med*. 1979 Apr 12;300(15):819–23.
28. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1989 Apr;73(4):576–82.
29. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Jan;22(5):423–7.
30. Haute Autorité de Santé. Haute autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *Argumentaire*, mai 2007. 2007 Nov 20;:1–147.
31. Ajayi AB, Nwabuisi C, Aboyeji PO, Fowotade A, Fakeye OO. Reliability of urine multistix and gram stain in the detection of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *West Afr J Med*. 2010 Sep;29(5):339–43.
32. Eigbefoh JO, Isabu P, Okpere E, Abebe J. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan;28(5):490–5.
33. Jayalakshmi J, Jayaram VS. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008 Jul;51(3):379–81.
34. Kacmaz B, Cakir O, Aksoy A, Biri A. Evaluation of rapid urine screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Jpn J Infect Dis*. 2006 Aug;59(4):261–3.
35. Lumbiganon P, Chongsomchai C, Chumworathayee B, Thinkhamrop J. Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai*. 2002 Aug;85(8):922–7.
36. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1076–9.
37. Onakoya JAA, Amole OO, Ogunsanya OO, Tayo O. Comparing the specificity and sensitivity of nitrate and leucocyte tests on multistix in screening for urinary tract infections amongst pregnant women at Lagos State University Teaching Hospital Ikeja, Nigeria. *Nig Q J Hosp Med*. 2008 Apr;18(2):61–3.
38. Robertson AW, Duff P. The nitrite and leukocyte esterase tests for the evaluation of asymptomatic bacteriuria

- in obstetric patients. *Obstet Gynecol.* 1988 Jun;71(6 Pt 1):878–81.
39. Kutlay S, Kutlay B, Karaahmetoglu O, Ak C, Erkaya S. Prevalence, detection and treatment of asymptomatic bacteriuria in a Turkish obstetric population. *J Reprod Med.* 2003 Aug;48(8):627–30.
 40. 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.* Oxford University Press; 2005. pp. 643–54.
 41. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013;:1–106.
 42. Haute Autorité de Santé. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis du 7 février 2007. 2007 May 23;:1–5.
 43. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 1;:1–24.
 44. Gratacós E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1994 Jun;169(6):1390–2.
 45. Persson K, Christensen KK, Christensen P, Forsgren A, Jörgensen C, Persson PH. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis.* 1985;17(2):195–9.
 46. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA. American Medical Association;* 2008 May 7;299(17):2056–65.
 47. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):18–23.
 48. 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. *The Lancet.* 1984 Jul 14;2(8394):69–70.
 49. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, Lazer T, Press F, Wiznitzer A, et al. Bacteruria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25(10):1983–6.
 50. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *The Lancet.* 1987 Mar 14;1(8533):591–3.
 51. Allen VM, Yudin MH, The Infectious Diseases Committee. Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 May 4;34(5):482–6.
 52. Centers for Diseases Control. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010 Nov 5;59(RR-10):1–36.
 53. 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.* Oxford University Press; 2005. pp. 643–54.
 54. ACOG. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. Committee Opinion. 2013 Apr 10;(485):1–9.
 55. Haute Autorité de Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. 2006 Dec 29;:1–14.
 56. Reeves DS. A perspective on the safety of antibacterials used to treat urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33 Suppl A:111–20.
 57. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for

- preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *The Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):979–88.
58. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2008 May;198(5):e54–6.
 59. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Mar;89(2):F187.
 60. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *The Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):989–94.
 61. Brumfitt W, Franklin I, Hamilton-Miller J, Anderson F. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1979;11(4):275–9.
 62. Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 1984 Apr;13(4):383–8.
 63. Henrion R, Vige P. [Clinical study of pivmecillinam hydrochloride in lower urinary tract infections in pregnant women. Apropos of 44 cases]. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1987 Dec;82(12):761–4.
 64. Heikkilä A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Jul;27(1):49–62.
 65. Larsen H, Nielsen GL, Møller M, Ebbesen F, Schønheyder HC, Sørensen HT. Birth outcome and risk of neonatal hypoglycaemia following in utero exposure to pivmecillinam: a population-based cohort study with 414 exposed pregnancies. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(6):439–44.
 66. Nørgaard M, Skriver MV, Sørensen HT, Schønheyder HC, Pedersen L. Risk of miscarriage for pregnant users of pivmecillinam: a population-based case-control study. *APMIS*. Blackwell Publishers Ltd; 2008 Apr;116(4):278–83.
 67. Vinther Skriver M, Nørgaard M, Pedersen L, Carl Schønheyder H, Sørensen HT. Pivmecillinam and adverse birth and neonatal outcomes: a population-based cohort study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(10):733–7.
 68. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol*. 2013 Feb;121(2 Pt 1):306–13.
 69. Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2001 Sep;34(3):185–9.
 70. Rafal'skiĭ VV, Dovgan EV, Kozyrev IV, Gustovarova TA, Khlybova SV, Novoselova AV, et al. [The efficacy and safety of cefixime and amoxicillin/clavulanate in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a randomized, prospective, multicenter study]. *Urologiia*. 2013 Sep;(5):24–26–8.
 71. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational Cohort Study of Pregnancy Outcome after First-Trimester Exposure to Fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2014 Aug;58(8):4392–8.
 72. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Jan;23(1):18–28.
 73. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Nov;69(2):83–9.
 74. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following

- gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998 Jun;42(6):1336–9.
75. Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *The Lancet*. 1995 Jul 29;346(8970):307–8.
 76. Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ, Bishop NJ, Coomber S, et al. Q fever in pregnancy. *Journal of Infection*. 1997 Jan;34(1):75–8.
 77. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4):535–8.
 78. Peled Y, Friedman S, Hod M, Merlob P. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. *DICP*. 1991 Nov;25(11):1181–2.
 79. Yeşilyurt M, Kiliç S, Çelebi B, Gül S. Tularemia during pregnancy: report of four cases. *Scand J Infect Dis. Informa Healthcare Stockholm*; 2013 Apr;45(4):324–8.
 80. Smorgick N, Frenkel E, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Sherman DJ. Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma urealyticum*. A case report and literature review. *Fetal Diagn Ther. Karger Publishers*; 2007;22(2):90–3.
 81. Thompson M, Awonuga AO, Bell J, Ray C, Awonuga MT, Helfgott A. Lemierre's syndrome complicating pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol. Hindawi Publishing Corporation*; 2007;2007(5):68084–3.
 82. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis. Oxford University Press*; 2009 May 15;48(10):1413–9.
 83. Tabarsi P, Baghaei P, Mirsaeidi M, Amiri M, Mansouri D, Novin A, et al. Multi-drug resistant tuberculosis in pregnancy: need for more intensive treatment. *Infection. Urban & Vogel*; 2007 Dec;35(6):477–8.
 84. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*; 2011 Apr;15(4):547–50.
 85. Lessnau K-DKL, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*. 2003 Mar;123(3):953–6.
 86. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug 11;65(9):1862–77.
 87. Thoumsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection*. 1990;18 Suppl 2:S94–7.
 88. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:50–2.
 89. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. Springer-Verlag*; 2007 May;18(5):525–9.
 90. 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Sep 20;28(12):1457–64.
 91. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):339–45.
 92. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during

pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 1;:1–30.

93. Mohamed A, Dresser GK, Mehta S. Acute respiratory failure during pregnancy: a case of nitrofurantoin-induced pneumonitis. *CMAJ. Canadian Medical Association*; 2007 Jan 30;176(3):319–20.
94. van de Mheen L, Smits SM, Terpstra WE, Leyte A, Bekedam DJ, van den Akker ESA. Haemolytic anaemia after nitrofurantoin treatment in a pregnant woman with G6PD deficiency. *BMJ Case Rep. BMJ Publishing Group Ltd*; 2014;2014(apr30 2):bcr2013010087–7.
95. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(5):503–7.
96. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Mar;95(1):119–26.
97. Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to Nitrofurantoin During the First Trimester of Pregnancy and the Risk for Major Malformations. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2013 Jul 20;53(9):991–5.
98. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol.* 2003 May;17(3):255–61.
99. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinot J. [Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy]. *Arch Pediatr.* 2000 Jul;7(7):745–7.
100. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1608–14.
101. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol. Blackwell Publishing Ltd*; 2009 Dec;68(6):956–62.
102. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Milo G, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005;(2):CD004682.
103. Whalley PJ, Cunningham FG. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1977 Mar;49(3):262–5.
104. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. Schneeberger C, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012;11:CD009279.
105. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Guinto VT, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010;(9):CD007855.
106. Harris RE, Gilstrap LC. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol.* 1981 May;57(5):578–80.
107. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Vazquez JC, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011;(1):CD002256.
108. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2001 Apr;17(4):279–82.
109. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. International Journal of Gynecology and Obstetrics. *International Journal of Gynecology and Obstetrics. International Federation of Gynecology and Obstetrics*; 2011 Sep 1;114(3):229–33.
110. Knowles S, O'Sullivan N, Meenan A, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and

outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG*. 2014 May 23;:n/a–n/a.

111. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Jan;105(1):18–23.
112. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Blackwell Publishing Asia; 2007 Aug;47(4):313–5.
113. Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol*. 1981 Apr;57(4):409–13.
114. Thanassi M. Utility of urine and blood cultures in pyelonephritis. *Acad Emerg Med*. 1997 Aug;4(8):797–800.
115. Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis? *Journal of Infection*. Elsevier; 2006 Oct 1;53(4):235–40.
116. Wing DA, Park AS, Debuque L, Millar LK. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2000 Jun;182(6):1437–40.
117. Angel JL, O'Brien WF, Finan MA, Morales WJ, Lake M, Knuppel RA. Acute pyelonephritis in pregnancy: a prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy. *Obstet Gynecol*. 1990 Jul;76(1):28–32.
118. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Vazquez JC, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003;(4):CD002256.
119. Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy: once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jan;172(1 Pt 1):129–33.
120. 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 Aug;92(2):249–53.

Annexe : Modalités d'administration des antibiotiques

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO dose unique
Nitrofurane	Nitrofurantoïne	100 mg X3 /j PO
Triméthoprime	Triméthoprime	300 mg X1/j PO
Triméthoprime + sulfamide	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Dosage « forte » (TMP 160 mg + SMX 800 mg) 1 cp X2 /j
Apparenté aux β -lactamines	Pivmécillinam	400 mg X2 /j PO
Pénicillines	Amoxicilline	1 g X3 /j PO
	Amoxicilline-acide clavulanique	1 g X3 /j PO
	Pipéracilline-tazobactam	4 g X3 /j à 4 g X4 /j, voie injectable (IV)
Céphalosporines	Céfixime	200 mg X2 /j PO
	Céfotaxime	1 g X3 /j à 2 g X3 /j Voie injectable (IM ou IV)
	Ceftriaxone	1 g X1 /j à 2 g X1 /j Voie injectable (IM, IV ou SC)
	Ceftazidime	- Dose de charge de 2 g puis 4 à 6 g/j en perfusion continue - 1g X3 /j (IV discontinue)
	Céfépime	2 g X2 /j, voie injectable (IV ou IM)
	Céfoxitine	1g X3 /j à 2g X3 /j, voie injectable (IV)
Monobactam	Aztréonam	2 g X3 /j, voie injectable (IV ou IM)
Carbapénème	Imipénème	500 mg X4 /j, voie injectable (IV)
Fluoroquinolone	Ciprofloxacine	500 mg X2 /j PO, 400 mg X2 /j (IV)
Aminosides	Amikacine	15 mg/kg X1 /j, voie injectable (IV ou IM)
	Gentamycine	3 mg/kg X1 /voie injectable (IV ou IM)j,
	Tobramycine	3 mg/kg X1 /voie injectable (IV ou IM)j,