

La cystite chez la femme : un fléau toujours d'actualité

Alain BITTON

L'ampleur du problème. Que ce soit la cystite simple de l'adolescente après les premiers rapports sexuels, l'infection post-ménopausique ou la cystite à répétition à tout âge, l'infection urinaire basse perturbe la qualité de vie de nombreuses femmes. Malgré l'origine souvent multifactorielle, chaque femme a une raison bien particulière de développer une cystite et il faut en rechercher le ou les facteurs déclenchants (Sheffield et al., 2005). Les infections urinaires constituent l'une des affections les plus fréquentes dans la pratique médicale, surtout en médecine générale. Le « motif de consultation » est le plus souvent la difficulté de miction, mais aussi la fréquence et l'urgence, ces symptômes représentant chez les femmes 2 à 5% des motifs de consultation (Berg, 1991). Les chiffres de prévalence de l'infection aiguë non compliquée des voies urinaires vont de 30 à 50 pour mille chez les femmes adultes (Avonts, 1988). Le risque d'infection des voies urinaires augmentent avec l'âge. La moitié des femmes développent au moins une fois une infection symptomatique (Kunin, 1997), mais seulement la moitié d'entre elles consultent un médecin à ce sujet (Baerheim, 1994). Pourtant, en dehors des perturbations physiques et psychologiques non négligeables que peut entraîner une infection urinaire, surtout récurrente, il faut savoir qu'il n'y a pas d'affection médicale qui nécessite autant de consultations, d'examens bactériologiques et de prescriptions antibiotiques que la cystite (Bruns et al., 2006).

Une histoire bien trop connue...

Estelle, 28 ans, consulte en urgence car, dès son retour de vacances où elle se sentait en pleine forme, elle a commencé à ressentir des besoins urinaires trop fréquents pour de petites gouttes avec des tiraillements, brûlures en urinant et une tension sur le bas ventre. Pas de fièvre. Après analyse d'urine, le diagnostic est facile. Il s'agit de nouveau d'une cystite...

Mais au fait, la cystite, c'est quoi ?

Il s'agit d'une inflammation de la paroi de la vessie, d'origine infectieuse, touchant essentiellement les femmes. La raison principale est d'ordre anatomique. En effet,

l'urètre étant très court chez la femme (2 cm en moyenne) et situé très proche des organes génitaux et digestifs, il arrive que certaines bactéries puissent remonter depuis la vulve jusqu'à la vessie, par l'urètre, et déclencher une infection aiguë. Ceci explique notamment le fait qu'une infection des voies urinaires soit très fréquemment causée par des organismes issus de la flore fécale. Ceux-ci colonisent successivement le vagin, l'urètre et enfin la vessie (Thompson, 1989). Des causes hématogènes sont également possibles, mais très rares. On distingue la cystite aiguë simple, dont le cas le plus typique a été décrit de la cystite compliquée rencontrée chez des personnes présentant des facteurs de risque dont les plus caractéristiques sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : cystite simple et cystite compliquée

CYSTITE AIGUE COMPLIQUEE	CYSTITE AIGUE SIMPLE
<p>A tous les âges en fonction des situations et facteurs de risque ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - uropathie malformative ou obstructive - sondage urinaire - immunosuppression, diabète, insuffisance Rénale - grossesse - cystites à répétition (> 4 épisodes/an) - résidu vésical > 100 ml 	<p>Chez une femme de 15-65 ans en dehors de la grossesse et en l'absence de facteurs de risque</p>

Diagnostic clinique et bilan urinaire.

Quels sont les signes de la cystite aiguë ?

La cystite aiguë débute en général brutalement par une dysurie (besoin douloureux d'uriner et difficulté à la miction) ainsi que de violentes brûlures lors de l'émission des urines, accompagnées de petites mictions fréquentes (pollakiurie). Parfois, s'ajoutent les ténésmes vésicaux (mictions douloureuses à la suite de contractions

de la vessie et de l'urètre). Les urines peuvent être troubles ou malodorantes. Assez fréquemment, on peut observer une hématurie due à un saignement de la muqueuse vésicale hyperémiée par l'inflammation. La cystite aiguë ne donne en principe ni fièvre, ni douleur lombaire, qui sont plutôt des signes évocateurs de complications (par exemple pyélonéphrite) et qui doivent faire consulter rapidement. Toutefois, aucun symptôme ne permet de prédire avec certitude une infection des voies urinaires (Berg et al., 1984). La durée des symptômes peut être parfois indicatrice : des symptômes qui persistent plus de 5 jours sont plutôt évocateurs d'urétrite (Leibovici et al., 1989, Stamm et al., 1980). Une tension suprapubienne douloureuse peut être un argument supplémentaire en cas de présomption de cystite (Johnson et al., 1989). L'examen clinique complémentaire visera à exclure une infection compliquée des voies urinaires (pyélonéphrite) ou d'autres diagnostics.

Comment diagnostique-t-on une cystite ?

La symptomatologie de la cystite est typique, et peut suffire au diagnostic. On s'assure en général en pratiquant un test urinaire à l'aide d'une bandelette réactive, de réalisation aisée au cabinet médical. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU), ou Uricult[®], réalisé au laboratoire, permet d'identifier précisément la bactérie en cause et de tester les antibiotiques qui sont actifs sur ce germe. Plus de neuf fois sur dix, le pathogène est une bactérie intestinale (Escherichia Coli ou "colibacille") (Gerber, 2003). Elle est si fréquente que, pour une cystite banale, on peut se dispenser de l'ECBU et instaurer, dès que la bandelette a confirmé le diagnostic, un traitement actif sur le colibacille. Les autres agents pathogènes retrouvés sont le Staphylococcus saprophyticus, qui représente 10 à 15% des cas, et Proteus spp, 5 à 10% des cas non sélectionnés (Hooton et al., 1991). Staphylococcus saprophyticus est un agent pathogène typique chez les jeunes femmes en bonne santé et disparaît quasiment après la ménopause (Stratton, 1996). Proteus Mirabilis 5 % Klebsiella pneumoniae et enterobacter 1-3 %, Staphylocoque épidermidis 1-2 % Serratia, ainsi que pseudomonas aeruginosa 0,2 % sont également en cause, mais plus rarement retrouvés dans les infections urinaires non compliquées (Schito, 2003).

Conditions de prélèvement.

Les examens de laboratoire ne doivent pas se faire sur l'urine spontanée, mais sur une urine correctement prélevée en milieu de jet. Ainsi, l'échantillon d'urine doit être prélevé dans un récipient stérile, en éliminant la première et la dernière partie du jet. La patiente doit maintenir les grandes lèvres écartées afin d'éviter toute contamination par des bactéries de la vulve. Il n'est pas recommandé de laver la région urogénitale au préalable (Baerheim 1994). Il peut parfois être nécessaire de procéder à un sondage vésical ou à une ponction sus-pubienne de la vessie. Toutefois, la contamination est toujours possible et l'indicateur principal en est le nombre de cellules épithéliales visibles au microscope. D'après les critères classiques de Kass (Kass, 1976), on parlera d'infection des voies urinaires au-delà de 10^5 cfu/ml. Le terme de cfu est l'abréviation de l'expression anglaise « colony forming units » qui désigne un groupe de bactéries colonisantes telles que l'on en observe dans un milieu de culture. Les patientes symptomatiques montrent une bonne corrélation entre la pyurie et la bactériurie, à condition que l'on utilise une méthode de dépistage correcte pour déceler les leucocytes (Rubin et al., 1992). Il convient toutefois de distinguer l'infection de la colonisation de la vessie ou de l'urètre par des bactéries, c'est-à-dire la bactériurie asymptomatique (Baerheim, 1994). Cette dernière s'observe le plus souvent chez les femmes enceintes et les personnes âgées. La prévalence de la bactériurie asymptomatique est estimée de 13 à 20% (Avonts, 1988). Chez les personnes âgées de sexe féminin, elle peut même atteindre 50% ! (Wilkie et al., 1992). On mentionnera également une entité nommée « bacteriurie low grade » dans laquelle la quantité de bactéries se situe parfois entre 10^2 /ml et 10^4 /ml. Cette bactériurie « low count » ou « low grade » peut être le signe d'une infection antérieure (Brumfitt et al., 1991). Chez les femmes symptomatiques, elle doit être considérée comme une infection (Stamm et al., 1993, Rubin et al., 1992).

Les tableaux 2A et 2B donnent quelques informations concernant la technique de prélèvement en laboratoire et l'interprétation des résultats.

Tableau 2A

Conditions idéales de prélèvement des urines pour l'analyse :

- Urine recueillie en milieu de miction.
- Urine analysée en moins de 4 heures ou en moins de 12 heures si conservée à 4°C.

Bandelette urinaire : la bandelette regroupe 3 examens pertinents : les nitrites, l'estérase leucocytaire et les globules rouges (GR).

a. Nitrites : les bactéries gram négatives transforment en nitrites les nitrates contenus dans les urines, ce qui entraîne un changement de couleur sur la bandelette urinaire. La spécificité est très bonne si l'on utilise des urines fraîches (Pappas, 1991).

b. Estérase leucocytaire : Le test permet de détecter une enzyme présente dans les globules blancs. En laboratoire sa sensibilité et sa spécificité sont élevées (Pappas, 1991). En pratique, la sensibilité du test se révèle satisfaisante tandis que sa spécificité sera moyenne à médiocre (Scheer, 1987, Christiaens et al., 1998).

c. L'examen des globules rouges est très spécifique chez les femmes symptomatiques uniquement (Johnson et al., 1989).

Microscopie :

1. **Centrifugation des urines ou sédiment** : le sédiment permet d'analyser les GB (globules blancs), les GR (globules rouges) ainsi que les bactéries. Une concentration de bactéries d'au moins 20 par champ constitue un résultat positif et confirme le diagnostic. Une concentration de plus de 5

GB/champ est signe de pyurie.

2. Urines non centrifugées : une bonne technique consiste à observer les urines non centrifugées dans une chambre de comptage (hémocytomètre). Cette technique est parfois préférée au sédiment urinaire classique en raison de divergences dans l'interprétation du sédiment et de la reproductibilité de la centrifugation (Pappas, 1991). On procède à la numération des leucocytes par mm^3 . On parle de pyurie dès que la concentration dépasse $10/\text{mm}^3$ (Rubin et al., 1992).

Culture : résultat en 24 h en nombre de colonies/ml. Selon les critères de Kass, 10^5 cfu/ml.

Antibiogramme en 48 h

Tableau 2B

Interprétation des résultats

- A. $> 10 \text{ GB}/\text{mm}^3 + > 10^5 \text{ cfu}/\text{ml} +$ aucun symptôme = Bactériurie asymptomatique
- B. $> 10 \text{ GB}/\text{mm}^3 + > 10^5 \text{ cfu}/\text{ml} +$ symptôme d'IU = Infection urinaire
- C. $> 10 \text{ GB}/\text{mm}^3 + 0 \text{ cfu}/\text{ml}$ (stérile) = Leucocyturie aseptique. Rechercher : uréthrite (chlamydiae, mycoplasme), vaginite, infection urinaire décapitée par une antibiothérapie, tuberculose urinaire, néphropathie interstitielle
- D. $< 10 \text{ GB}/\text{mm}^3 + > 10^3 \text{ cfu}/\text{ml}$ = contamination probable au moment du prélèvement - refaire l'ECBU = colonisation des urines sans infection
- E. Flore mixte sans signification pathologique = contamination probable au moment du prélèvement - refaire l'ECBU

Diagnostic différentiel: le syndrome urétral

- Le syndrome urétral est caractérisé par l'existence de douleurs le plus souvent à type de brûlures au niveau de l'urètre, reproduites à la palpation et au sondage. Ces douleurs qui peuvent être très intenses sont parfois aggravées par le remplissage vésical et la miction (Brumfitt et al., 1991, Stamm et al., 1980). Le diagnostic n'est pas aisé et représente le plus souvent un diagnostic de présomption chez une femme présentant des

symptômes récidivants de cystite, alors que les cultures d'urine sont systématiquement négatives (Stamm et al., 1980, Graf et al., 1999). Parfois, des antécédents d'urétrites à chlamydiae permettent d'évoquer le diagnostic.

- L'examen des urines au sédiment permet de retrouver le plus souvent une flore mixte, parfois une hématurie microscopique seule ou une discrète leucocyturie. Les examens d'urine sont complétés par une cystoscopie qui montre une spasticité de l'urètre avec inflammation, une métaplasie du trigone vésical sans aucune lésion suspecte de malignité. L'examen urodynamique, quand il est pratiqué, peut mettre en évidence un urètre à haute pression avec instabilité de la jonction uréthro-vésicale et une pseudo-obstruction lors de la mesure de l'instantané mictionnel (courbe pression/débit).
- Le traitement et la prise en charge de ces patientes sont parfois longs et fastidieux, notamment en raison de la présence plus ou moins marquée d'une composante psychosomatique. La prescription d'antibiotiques à répétition n'est d'aucune utilité sauf lorsqu'un germe a été identifié. Dans la phase initiale, un traitement de 10 à 14 jours de vibramycine (100 ou 200 mg/j) ou d'une tétracycline peut calmer l'inflammation due à la métaplasie trigonale. A moyen, voire à long terme, le traitement de fond comprend les anticholinergiques comme le Détrusitol[®], les antispasmodiques (Urispas[®]), les alpha-bloquants (mécanisme d'action par dilatation de la musculature lisse de l'urètre identique à l'hypertrophie bénigne de prostate chez l'homme) seuls ou en association. Il est parfois nécessaire de pratiquer des dilatations itératives de l'urètre en anesthésie locale ou générale. Une approche pluridisciplinaire (urologue, psychologue, médecin de famille, thérapie neurale et de la douleur) est souvent très utile chez ces patientes au profil psychologique fragile.

Hormis le syndrome urétral qui constitue un diagnostic différentiel classique, il ne faut pas oublier que les symptômes des affections urinaires et vaginales sont

souvent concomitants (Stamm et al., 1993, Stratton et al., 1996). On devra ainsi toujours s'interroger sur des symptômes vaginaux tels que la modification des pertes blanches, des irritations et du prurit. En outre, la dysurie ayant des causes vaginales (vaginite ou inflammation à hauteur de la vulve) est décrite classiquement comme externe constituant une sensation de brûlure à hauteur de la région génitale durant la miction, alors que la dysurie interne (suggérant plutôt une inflammation de l'urètre ou/et de la vessie) est décrite comme la sensation de brûlure juste avant et pendant la miction (Stamm et al., 1993, Kunin, 1997).

Docteur, suis-je prédisposée ?

Le principal facteur favorisant d'une infection urinaire est le coït (Hooton et al., 1996, Stratton, 1996). La présence d'un corps étranger accroît les risques d'infection. Ainsi, l'emploi d'un diaphragme, la présence de calculs, d'une sonde urinaire ainsi que l'emploi de spermicides constituent des facteurs favorisant (Fihn et al., 1998). De plus, la qualité de la muqueuse urogénitale est déterminante. L'atrophie, qu'elle soit due à la ménopause ou à d'autres affections, accroît le risque d'infection des voies urinaires (Hooton et al., 1991). En outre, la cystite simple est presque toujours le résultat d'une infection ascendante : cela commence par une contamination bactérienne de la région vaginale et péri-urétrale, favorisée par une prédisposition génétique, notamment chez les femmes ayant des groupes sanguins bien particuliers. En effet, chez certaines patientes ayant une prédisposition génétique, les bactéries trouveraient une facilité à l'adhésion et à la mobilité au niveau des voies uro-génitales (Ratner et al., 1986). L'infection sera d'autant plus virulente que le débit urinaire est faible, la fréquence mictionnelle trop espacée et le volume résiduel important.

Hormis les raisons anatomiques, de multiples facteurs peuvent favoriser les cystites. Quelques-uns d'entre eux sont résumés dans le tableau 3 :

Tableau 3

Facteurs favorisant la pénétration des germes dans les voies urinaires :	Facteurs favorisant la stase urinaire
<ul style="list-style-type: none"> - Sexe féminin : urètre court, large et proche de la région péri-anales - Rapports sexuels - Mauvaise hygiène locale - <u>Gynécologiquement</u> : <ul style="list-style-type: none"> • prolapsus utérin • prolapsus vésical • sécheresse des muqueuses - Manœuvres instrumentales : sondage, endoscopie 	<ul style="list-style-type: none"> - Uropathie malformative ou obstructive - Vessie neurologique avec résidu post mictionnel

- Les rapports sexuels. Au cours d'un rapport sexuel, la pénétration de la verge dans le vagin peut entraîner une ouverture momentanée du méat urétral. Les bactéries présentes à l'entrée de l'orifice vaginal peuvent alors pénétrer dans la vessie.
- En cas de troubles digestifs: constipation ou diarrhée. Ces perturbations digestives s'accompagnent souvent d'un déséquilibre (en nombre et en capacité pathogène) de la colonisation des populations bactériennes du tube digestif.
- En cas d'hygiène défectueuse. L'absence d'hygiène peut évidemment être en cause, mais le plus souvent le problème est l'excès d'hygiène, et en particulier l'utilisation de savons désinfectants et de douches vaginales: lorsque l'on cherche à trop "désinfecter" son vagin, on aboutit en général à

détruire les bactéries "saprophytes" (celles qui colonisent normalement la zone, et qui sont sans danger) et à favoriser la multiplication des bactéries plus virulentes et plus résistantes (celles, justement, qui sont en cause dans les cystites).

- En cas d'apport de liquide insuffisant: par la création d'un résidu urinaire en raison de la stagnation entre deux mictions moins fréquentes.
- En cas de diabète: les bactéries adorent le sucre, et la flore bactérienne de la peau et des muqueuses des diabétiques est souvent anormale.

Comment traite-t-on une cystite?

Une infection non compliquée des voies urinaires est considérée comme une affection bénigne. Une grande part des femmes (30 à 40%) ne présente plus aucun symptôme après 3 jours sans traitement, mais la bactériurie peut persister. Une infection urinaire basse n'a aucune incidence sur la fonction rénale à long terme (Nicolle, 1990). De plus, aucun argument ne permet d'affirmer qu'une cystite non soignée chez une femme en bonne santé accroît les risques de pyélonéphrite aiguë (Johnson et al., 1989). Dans les infections urinaires non compliquées, le traitement vise à éradiquer l'infection et à réduire la morbidité associée, due aux rechutes et aux réinfections. Ainsi, divers facteurs interviennent dans le choix du traitement. L'antibiotique doit atteindre des concentrations suffisantes dans les urines et doit éliminer les bactéries les plus fréquentes sans trop affecter la flore vaginale et intestinale. En outre, le médicament doit posséder le moins d'effets indésirables possible. Le coût du médicament joue également un rôle non négligeable. Dans ce contexte, la prise en charge repose surtout sur les antibiotiques, dont plusieurs classes ont leur efficacité sur les germes en cause dont le plus fréquent est le colibacille (80% E. Coli). Le plus souvent, dans une cystite aiguë, un traitement en une seule prise (traitement "monodose") ou de trois jours (traitement "court") suffit (Warren, 2001; Nicolle, 2002). A cet égard, la fosfomycine trométamol est très intéressante. En effet, plusieurs considérations d'ordre microbiologique réaffirment le rôle essentiel de cet antibiotique monodose en tant que traitement

de première intention pour l'éradication des infections urinaires non compliquées : bonne adéquation du spectre antibactérien de l'antibiotique, très faible taux de résistance des principaux pathogènes des voies urinaires, affaiblissement génétique et physiologique des rares clones résistants, prévention de la formation des biofilms (Schito, 2003).

- Traitement minute = une dose unique (antibiotique à élimination urinaire prolongée)

MONURIL® (fosfomycine trométamol 3 g) : La fosfomycine est connue depuis 1969. Une nouvelle forme orale - la fosfomycine-trométamol - a démontré une activité antibactérienne très efficace ainsi qu'une biodisponibilité élevée (Kumon, 2000; Marchese et al., 2003; Lobel, 2003). En effet, deux heures après l'administration orale de 3 g, la concentration plasmatique de la fosfomycine résorbée à environ 50% atteint sa plus haute valeur. A noter que dans les urines on observe des concentrations thérapeutiques actives jusqu'à 48 heures après administration du produit et pour E. Coli jusqu'à 72 heures même. Pour les germes très sensibles, les valeurs restent vraisemblablement dans la zone thérapeutique, même après 3 jours. Quoi qu'il en soit, dans toutes les études, le pourcentage de succès bactériologique se situe entre 75 et 100% (Schito, 2003). Son action antibactérienne repose sur une inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. En outre, la fosfomycine diminue la capacité d'adhésion des bactéries sur les cellules de l'épithélium des voies urinaires et, par conséquent, également leur virulence. Le spectre d'activité réunit tous les germes typiques de l'infection des voies urinaires. Le grand avantage de cette substance est sa prise unique et sa proportion de résistance extrêmement faible, raison pour laquelle la fosfomycine-trométamol (Monuril®) est considérée comme le traitement de choix des cystites non compliquées dans de nombreux pays d'Europe (Lobel, 2003). En effet, à l'heure actuelle, le taux de résistance aux antimicrobiens couramment utilisés, comme le triméthoprim ou l'ampicilline dépasse 30 à 50% (Kahlmeter G, 2003 ; Goettsch et al., 2000 ; Daza et al., 2001). En revanche, malgré de nombreuses années d'utilisation, la fosfomycine-trométamol continue à se caractériser par une incidence extrêmement faible de résistance (environ 1%) parmi les souches d'E. Coli (Kahlmeter G, 2003 ; Fuchs

et al., 1999). D'après Schito (2003), la fosfomycine trométamol est le seul antimicrobien pour lequel l'incidence des résistances, de toute manière particulièrement faible, n'a pas augmenté, alors qu'elle augmentait pour tous les autres. Il faut mentionner également qu'en matière de tolérance, la fosfomycine est nettement supérieure aux fluoroquinolones, au cotrimoxazole et à la nitrofurantoïne. En effet, la dose unique permet d'éviter les oublis !

- Traitement court : (3 jours)

Le traitement court est tout aussi efficace que les traitements prolongés et permet d'obtenir un effet thérapeutique (Katchman et al., 2005). Habituellement, ce sont les quinolones de 2ème génération (Noroxine[®], norfloxacin : 400 mg x 2/j ou Ciproxine[®], ciprofloxacine : 500 mg x 2/j) qui sont le plus souvent utilisées. L'alternative est le Bactrim F[®] (cotrimoxazole) : 1 cp x 2/j ou la Furadantine[®] (nitrofurantoïne) : 1 cp x 2/j. Le cotrimoxazole a déjà été largement expérimenté en raison de son faible coût d'une part et de sa bonne efficacité clinique d'autre part (Christiaens et al., 1998). La résistance croissante au produit s'explique en partie par un usage pléthorique. La nitrofurantoïne est un des médicaments (comme la fosfomycine d'ailleurs) contre lesquels la résistance n'a pas augmenté, malgré plus de 30 ans d'utilisation (Brumfitt et al., 1990). E. Coli et S. saprophyticus y sont très sensibles, Proteus spp y est résistant (Bailey 1993). Elle ne convient que pour les infections non compliquées. En outre, plusieurs travaux montrent qu'en pratique, la Furadantine[®] doit être administrée au minimum 6 à 7 jours à raison de 2 cp par jour pour être efficace. De ce fait, on ne peut pas vraiment parler de traitement court ! Il est recommandé de n'utiliser les quinolones que dans les cas d'infections compliquées. En effet, leur utilisation croissante pour des infections simples fait augmenter la résistance (Christiaens et al., 1998).

- Traitement long : (7-10 jours) mêmes antibiotiques que le traitement court.

Concernant la durée optimale de l'antibiothérapie, plusieurs études montrent que l'administration d'une dose unique de cotrimoxazole ou d'une fluoroquinolone est moins efficace qu'un traitement de 3 ou 7 jours. Bien évidemment la compliance

est meilleure pour un traitement de 3 jours qui coûte moins cher et présente moins d'effets secondaires. L'administration d'une monodose de fosfomycine (Monuril®) équivaut au schéma de 3 jours avec les autres antibiotiques. De plus, le traitement monodose des infections urinaires non compliquées présente plusieurs avantages sur les traitements longs notamment une meilleure compliance ainsi que moins d'effets indésirables (Naber, 2000). Il faut mentionner que le plus souvent, ce traitement monodose ne se fonde pas sur des examens microbiologiques. Dans ces conditions empiriques, la notion de forte résistance aux antibiotiques classiques parmi les uropathogènes courants est bien connue et représente un problème fréquent (Warren, 2001). En outre, il est important de rappeler que la plupart du temps le traitement de la cystite aiguë est empirique visant à utiliser l'antibiotique le plus efficace contre les souches habituelles (E. Coli) en cause, puisqu'en pratique clinique il ne sera pas toujours possible d'attendre les résultats de l'antibiogramme avant de débiter un traitement. Dans ce contexte, il faut savoir que la fosfomycine permet d'éradiquer pratiquement à 100% le colibacille. Il sera ainsi agréable au clinicien de savoir que la fosfomycine permet de viser juste pratiquement à chaque coup permettant de traiter adéquatement chaque épisode de cystite aiguë simple en éradiquant le germe le plus fréquemment rencontré avec un risque de résistance faible à un coût modéré !

Problème généralement rencontré dans le traitement d'une infection urinaire : la résistance bactérienne

Comme déjà mentionné, le problème de la résistance microbienne est très courant et souvent problématique dans le choix d'un antibiotique pour le traitement des infections urinaires non compliquées. La résistance aux antibiotiques est la capacité d'une souche bactérienne de survivre à l'exposition à un antibiotique spécifique. Les bactéries peuvent acquérir de la tolérance et de la résistance de plusieurs façons. Elles produisent facilement des mutations et sont souvent l'objet d'insertions génétiques, d'une génération à l'autre. Il est intéressant de noter que même dans les infections urinaires non compliquées, y compris les cystites, le pathogène le plus souvent responsable, E. Coli, peut être organisé en biofilms avec des éléments sessiles enrobés dans une vaste couche visqueuse. Cette

organisation confère aux micro-organismes infectants une sorte d'antibio-résistance phénotypique malgré l'absence des gènes qui commandent normalement la perte de sensibilité (Schito, 2003). Ainsi, 40 % des E. Coli sont résistants à l'ampicilline, 25 % des E. Coli sont résistants à l'association « ampicilline + ac. Clavulinique » et 15-20 % des E. Coli sont résistants au cotrimoxazole. Par exemple, dans le cas de souches d'Escherichia coli résistantes au cotrimoxazole, le taux d'éradication obtenu avec le médicament trouvé inactif in vitro n'est pas satisfaisant (<50%) par rapport aux résultats obtenus lorsque le germe est sensible (>90%) (Schito, 2003). C'est pourquoi les recommandations internationales préconisent de ne pas utiliser empiriquement un antibiotique classique (cotrimoxazole, quinolones et surtout bêta-lactamines) en raison du risque non négligeable de résistance pouvant s'élever à 20% (Warren, 2001). La fosfomycine trométamol qui, comme déjà mentionné, présente une sensibilité quasi constante et élevée (98.1%) pour E. Coli comparativement aux autres antibiotiques (Arzouni et al., 2000) possède, en outre, la capacité unique de freiner la sélection ainsi que la diffusion des clones résistants, particulièrement chez E. Coli (Schito 2003). De plus, intervient probablement aussi une propriété nouvelle récemment mise en évidence, la capacité de la fosfomycine trométamol à inhiber la formation des biofilms de E. Coli présents dans la vessie lors de cystites aiguës, et même à en favoriser la destruction ce qui contribue à prévenir les récives et l'installation d'une infection chronique (Kumon, 2000, Marchese et al., 2003).

Femmes enceintes

Le cas de la femme enceinte est un peu particulier. En effet, les infections de la femme enceinte qui sont d'autant plus ennuyeuses qu'elles peuvent être source de nombreux problèmes tels que l'anémie, la pyélonéphrite, l'insuffisance rénale et l'hypertension sans compter les cas d'avortements ou de prématurité, souvent en l'absence de symptômes probants, doivent être classées dans la catégorie des infections urinaires compliquées. La bactériurie, fréquente durant la grossesse, est également associée à une augmentation significative du risque de prématurité,

d'enfants de faible poids, de pré-éclampsie, d'hypertension, d'anémie et d'endométrite. Selon la population, 2 à 11% des femmes enceintes présentent une bactériurie asymptomatique lors de leur première consultation de grossesse (Bint et al., 1994). A défaut de traitement adéquat, 20 à 40% de ces femmes développeront une pyélonéphrite aiguë symptomatique au cours de leur grossesse (Bint et al., 1994). Les risques infectieux sont surtout liés à des changements anatomiques et physiologiques de l'utérus gravide (pression et compression sur les voies urinaires, mais aussi hormonales par le changement de l'acidité du vagin favorisant la colonisation bactérienne). Approximativement 90% des femmes enceintes souffriront d'une cystite durant leur grossesse, surtout entre la 6^{ème} et la 24^{ème} semaine (Patterson et al., 1987). Les conséquences et les complications liées à une infection urinaire durant la grossesse ont donc des répercussions sévères autant pour la mère que pour son enfant. De nouveau, le pathogène le plus fréquemment retrouvé est le colibacille (Andriole et al., 1991). De ce fait, les femmes enceintes qui présentent des symptômes d'infection urinaire ou simplement une bactériurie asymptomatique doivent être systématiquement dépistées et traitées (Connolly et al., 1999), et une durée de traitement d'au moins 10 jours est recommandée (Mittal et al., 2005). Un traitement efficace et administré à temps permet ainsi d'éviter les complications telles que la pyélonéphrite ou les événements précédemment cités (Christensen, 2000). En ce qui concerne le choix du traitement, celui-ci dépendra des résultats de l'antibiogramme et de la possibilité d'administration chez la femme enceinte. Comme déjà mentionné, les germes les plus souvent retrouvés faisant partie de la famille des entérobacter sp, l'antibiotique choisi devra être ciblé en conséquence (Le et al., 2005). On optera de préférence pour l'*amoxicilline* à condition que la sensibilité soit établie sur la base de l'antibiogramme, une céphalosporine de première génération ou pour la *nitrofurantoïne*, sauf en fin de grossesse. Certains auteurs pourtant préconisent de ne plus utiliser systématiquement l'ampicilline en raison du risque élevé de résistances (Delzell et al., 2000). Lorsqu'un antibiotique à plus large spectre s'avère nécessaire, l'*association amoxicilline + acide clavulanique* ou une *céphalosporine de première génération* sont des alternatives valables (Kurowski, 2000, Brigs et al., 2002). Concernant la fosfomycine trométamol, elle est aussi efficace en dose unique qu'un traitement de plusieurs

jours dans la prise en charge des infections urinaires aux germes sensibles. Son utilisation durant la grossesse est toutefois controversée. En effet, il n'y a pourtant aucun effet tératogène décrit lors d'études cliniques ou sur l'animal (Stein 1998). De ce fait, certains auteurs recommandent son utilisation durant la grossesse (Reeves, 1992), alors que d'autres pensent qu'il faut rester relativement prudent en raison du manque d'études contrôlées sur les possibles effets sur le fœtus (Christensen, 2000). En pratique clinique, la fosfomycine trométamol n'est pas contre-indiquée en Suisse durant la grossesse et dans certains pays d'Europe comme l'Italie, elle est même utilisée comme traitement de routine dans les cas de bactériurie asymptomatique de la femme enceinte. Les fluoroquinolones sont par contre clairement contre-indiquées pendant la grossesse (Christensen, 2000).

Femmes post-ménopausées

La cystite aiguë reste également un problème d'actualité chez la femme après la ménopause et ceci en raison d'un manque d'imprégnation oestrogénique favorisant la colonisation bactérienne. En effet, l'atrophie vaginale secondaire aux changements hormonaux liés à la ménopause, concourent à favoriser l'incontinence urinaire, les infections urinaires à répétition aussi bien que les troubles de la vessie comme l'hyperactivité ou la dysurie (Iosif et al., 1981, Castelo-Branco et al., 2005). Le germe le plus fréquemment retrouvé est, comme chez la jeune femme, E. Coli. (Ronald, 2002). De plus, des facteurs mécaniques ou anatomiques tels que la présence d'une cystocèle ou d'un résidu post-mictionnel - pathologies fréquemment retrouvées chez les femmes de cet âge - contribuent au déclenchement d'une cystite (Raz et al., 2000). Bien que la prescription d'une hormonothérapie de substitution systémique semble une attitude logique dans cette situation, les données de la littérature sont actuellement controversées, notamment en raison du risque de développer des complications et surtout le risque de cancer ou de pathologies cardiovasculaires chez certaines femmes prédisposées. De plus, un traitement hormonal systémique ne semble aucunement réduire le risque de cystite (Brown et al., 2001). Toutefois, une substitution oestrogénique par application topique (crème ou ovule), semble elle, prévenir le risque

d'infection urinaire (Raz and Stamm, 1993, Raz et al., 2000). La découverte d'une bactériurie asymptomatique est fréquente chez les femmes post-ménopausées surtout après 65 ans et ne nécessite pas systématiquement un traitement. Ce dernier ne sera envisagé qu'en présence de symptômes urinaires ou de symptômes parfois atypiques: fièvre, anorexie, confusion, ou d'une malformation du système urinaire. Le choix du traitement doit se baser sur les résultats de la culture urinaire. La durée optimale du traitement de l'infection urinaire basse chez la femme âgée n'est pas clairement définie. Certaines études randomisées contrôlées chez une cohorte de femmes âgées de 65 ans et plus, ont montré qu'un traitement de 3 jours par les quinolones était tout aussi efficace qu'un traitement de 7 jours, tout en étant associé à une meilleure compliance ainsi qu'à un risque moindre d'effets indésirables et d'interactions (Noorby 1990, Iravani et al., 1995, Raz et al., 1996).

« Une, ça va, plus, bonjour les dégâts » : le drame de la cystite à répétition

Les cystites à répétition sont fréquentes, surtout chez les femmes génétiquement prédisposées. On estime que 3% de la population féminine adulte subit au moins trois infections non compliquées des voies urinaires par an (Stamm et al., 1991). La distinction entre récurrence et réinfection a une importance capitale. Les récurrences sont rares, les réinfections très fréquentes, surtout en présence de facteurs prédisposants. Dans une réinfection, contrairement à la récurrence, il s'agit bien souvent d'une nouvelle souche d'E. Coli. Les symptômes d'une cystite simple guérissent spontanément ou après un traitement antibiotique bref dans plus de 90% des situations en quelques jours. Si ce n'est pas le cas, ou si les symptômes réapparaissent dans les 2 semaines déjà suivant l'arrêt du traitement antibiotique bref, il peut éventuellement s'agir d'une récurrence. *Si l'intervalle sans symptôme dépasse deux semaines, il ne s'agit en règle générale pas d'une vraie récurrence, mais plutôt d'une réinfection.* Il faut toutefois reconnaître que la différence en pratique clinique entre réinfection et récurrence n'est pas toujours aisée. En outre, l'impact sur le traitement n'en est pas vital tant que les germes sont sensibles aux antibiotiques testés.

- Les conditions de la rechute

L'infection peut rechuter si le traitement a été mal pris ou s'il était inadapté. Aussi, évitez l'automédication ! L'antibiogramme joint aux résultats de l'ECBU donne alors de précieux renseignements sur la sensibilité des germes aux différents anti-infectieux urinaires. En cas de persistance d'une cystite après traitement antibiotique adéquat, se méfier d'une résistance antibiotique ou d'une cause externe entretenant l'infection. On pratiquera alors des examens complémentaires : cystoscopie, cysto-urétrographie mictionnelle à la recherche d'une pathologie de la jonction uréthro-vésicale ou d'un reflux, ainsi qu'une urographie intraveineuse afin de déterminer la morphologie de l'arbre urinaire ou à la recherche d'une lithiase. Sans oublier le dépistage d'une éventuelle prostatite ou d'une maladie sexuellement transmissible (MST) chez le partenaire !

- Pour éviter la récurrence ou/et la réinfection

Il s'agit maintenant d'empêcher les récurrences, ou de nouvelles infections urinaires à distance (15 jours et plus) de l'épisode précédent. C'est habituellement l'association de plusieurs facteurs de risque qui produit la cystite. Les relations sexuelles essentiellement : l'urètre féminin, qui est court et est en contact quasi-immédiat avec la vessie, est largement ouvert au moment du coït, ce qui facilite la circulation des colibacilles de l'intestin vers l'urètre. La cystite de la "lune de miel" en est une parfaite illustration... Autre occasion de passage accéléré des germes intestinaux, les troubles du transit, surtout la diarrhée.

En présence d'au moins 3 épisodes par an ou de 2 épisodes en 6 mois, un traitement prophylactique basé sur l'antibiogramme peut être envisagé pendant au moins 6 mois (Stapleton et al., 1997). La prophylaxie continue permet d'abaisser de 95% la fréquence des rechutes infectieuses. Après l'arrêt de la prophylaxie, 40 à 60% des patientes ne présenteront plus de réinfection. Les médicaments généralement utilisés en prophylaxie sont la *nitrofurantoïne* (50 à 100 mg le soir) ou le *co-trimoxazole* (80 mg de triméthoprime/ 400 mg de sulfaméthoxazole, 1 à 2 comprimés le soir). De principe, le traitement prophylactique est administré tous les soirs ou uniquement après les rapports sexuels. Il n'existe pas d'argument

scientifique permettant de faire un choix entre ces deux schémas. Comme déjà mentionné, chez les patientes ménopausées, une oestrogénothérapie locale s'avère souvent efficace afin de diminuer la fréquence des cystites.

Docteur, quels conseils me donnez-vous afin d'éviter une cystite ?

Afin d'éviter les cystites ou leur rechute, un certain nombre de précautions sont à prendre:

- Boire suffisamment: 2 à 2 l ½ par jour afin d'éviter la stagnation de l'urine au niveau de la vessie.
- Eviter le port de vêtements trop moulants ou en synthétique, qui favorisent les phénomènes de macération.
- Concernant la toilette intime, trouver le bon équilibre entre trop ou pas assez ! Utiliser un savon doux, éviter les produits trop décapants (gels douche et savons désinfectants en particulier), ne pas utiliser de savon à l'intérieur du vagin. Pas plus d'une toilette quotidienne.
- Eviter les rapports sexuels traumatisants. L'amour est, comme son nom l'indique, un acte d'amour. Les préliminaires sont indispensables, qui favorisent une bonne lubrification vaginale.
- Prendre l'habitude d'uriner avant et après chaque rapport sexuel: cela permet d'éliminer immédiatement les quelques bactéries qui auraient pu s'introduire dans la vessie.
- Eviter les bouillons de culture microbiens que représentent certaines piscines, jacuzzi, saunas etc...

Et si malgré toutes les précautions, ça continue ou ça revient, que faire ?

Une acidification des urines peut être très utile. Pour cela, il faut diminuer les produits laitiers, les fruits, les légumes (sauf ceux qui acidifient tels que les

lentilles, le maïs, les prunes, les noix). En revanche les protéines animales, les œufs, les féculents sont recommandés. Le vin est également un bon acidifiant urinaire. Chez les patientes souffrant de cystites à répétition, les germes spécifiques comme le mycoplasme, chlamydiae ou l'uréaplasma sont parfois des facteurs favorisant à l'implantation du Coli, surtout en cas de métaplasie trigonale. Comme cité précédemment, il faudra, en cas de persistance d'une infection ou d'une récurrence précoce malgré la prise d'antibiotiques, s'assurer de l'absence de résistance et ne pas hésiter à demander des examens plus spécifiques : cysto-urétroscopie, urologie, urodynamique à la recherche d'une pathologie sous-jacente.

Et la vaccination ?

Utilité de l'Uro-vaxom® : plus que d'une vaccination, il s'agit d'une immunothérapie basée sur le fait que l'on utilise un extrait bactérien d'E. Coli administré pendant 3 mois en prise orale continue (1 cp par jour), puis avec des rappels de 30 jours tous les trois mois pendant 1 an. En cas de cystite en dehors d'une phase d'immunothérapie, un traitement de 10 jours peut être associé à l'antibiothérapie. Ce traitement préventif permet de réduire significativement la fréquence, la durée et l'intensité des infections urinaires ainsi que l'incidence de la pyurie ou de la leucocyturie (Rugendorff 1992).

Vous savez, docteur, je suis plutôt « médecines douces ! »

Même si les antibiotiques restent la référence en matière de traitement et de prévention de la cystite, les effets secondaires à long terme ainsi que les phénomènes de résistance, ont poussé le corps médical à s'intéresser à nouveau à des produits naturels. Depuis longtemps déjà, le « Vaccinium macrocarpon » (fruit d'airelle et son jus ; canneberge ou en anglais Cranberry) sont utilisés dans le traitement et la prévention des cystites (Lynch et al., 2004 ; Jepson et al., 2004). Les Amérindiens employaient la canneberge pour prévenir et traiter les infections des voies urinaires, ainsi que pour soigner divers troubles du système digestif, du foie, des reins et du sang. Il s'agit d'un arbuste à feuilles persistantes qui pousse dans les tourbières de l'Amérique du Nord. Les recommandations dans la prévention

de la cystite sont de boire de 250 ml à 500 ml par jour de cocktail de canneberge ou prendre, deux fois par jour, l'équivalent de 300 mg à 400 mg d'extrait solide sous la forme de capsules ou de comprimés. On peut également consommer les fruits frais ou congelés à raison de 125 ml à 250 ml par jour (Jepson et al., 2004). On trouve dans le commerce une boisson communément appelée « cocktail » de canneberge qui renferme de 26 % à 33 % de jus, le reste étant constitué d'eau, de sucre ou de fructose. Outre les capsules ou comprimés composés de jus déshydraté, ce sont des boissons de ce type que l'on a le plus souvent employé au cours des essais cliniques. Quelle que soit la forme, on conseille généralement de prendre le produit de canneberge juste avant les repas ou deux heures après avoir mangé. Il est aussi important de boire beaucoup d'eau, particulièrement si l'on prend des capsules ou comprimés composés de jus déshydraté.

Est-ce que ça marche ?

D'après la plupart des études (Cochrane Database Review, cité par Jepson et al., 2004), il s'agirait plus que d'un placebo puisqu'une réduction des cystites est observée selon les protocoles et les doses utilisés entre 20 % et 60 % (Jepson et al., 2004, Kontiokari et al., 2001). De plus, une étude randomisée contre placebo incluant 150 femmes suivies sur une période de 12 mois a montré que le jus, ainsi que les extraits sous forme de tablettes de cranberry, diminuaient significativement le nombre d'épisodes d'infections symptomatiques (Stothers, 2002). Contrairement à ce que l'on pensait initialement, ce n'est pas l'acidification de l'urine par le jus de canneberge qui est à l'origine de cette protection. De plus amples recherches ont permis de mettre à jour un mécanisme original : ces baies contiennent des flavonoïdes, des anthocyanes et des proanthocyanidines. Ces derniers composés seraient capables de se fixer sur certaines bactéries (notamment *Escherichia coli* responsable de la plupart des cystites), de les empêcher d'adhérer aux cellules de la vessie et de causer l'infection (Sobota AE, 1984 ; Schmidt et al., 1988). Ne bénéficiant pas de point d'ancrage, ces bactéries sont alors naturellement éliminées par les voies naturelles. À la lumière de ces résultats, et compte tenu de l'absence d'effets indésirables notables, la communauté médicale semble de plus en plus ouverte à utiliser la canneberge pour la prévention de la cystite chez les personnes à risque. Il faut tout de même

mentionner quelques précautions, notamment le fait de boire beaucoup d'eau lorsque l'on prend des capsules ou comprimés composés de jus de canneberge déshydraté en raison d'un risque potentiel de développer des lithiases rénales (Terris et al., 2001). Les diabétiques devraient privilégier les comprimés d'extrait de canneberge ou le jus pur, car les cocktails de canneberge renferment du sucre ou du fructose. Enfin, certaines interactions médicamenteuses ont été décrites : le jus de canneberge potentialise l'effet de certains anticoagulants comme la warfarine en diminuant l'effet de l'enzyme qui dégrade le médicament dans l'organisme. Théoriquement, la canneberge pourrait accélérer l'élimination des médicaments métabolisés par les reins puisqu'elle fait augmenter le débit de l'urine.

Conclusion : Les infections urinaires non compliquées de la femme sont très fréquentes et sont le plus souvent causées par E. coli. Le diagnostic différentiel doit exclure un syndrome urétral, la possibilité d'une infection compliquée en présence de facteurs de risque une affection gynécologique ou encore une infection à Chlamydia. En pratique ambulatoire, un test aux nitrites (bandelette urinaire) est de pratique simple. Les antibiotiques de premier choix sont la fosfomycine trométamol en raison de son administration en monodose et de son faible taux de résistance, ainsi que la nitrofurantoïne et le triméthoprime. Les fluoroquinolones seront réservées aux infections urinaires compliquées. Le traitement "minute" (1 jour) sera proposé à priori. Un traitement de trois jours (traitement court) constitue une alternative. Chez les femmes qui présentent plus de 2 infections urinaires en 6 mois ou au moins 4 infections urinaires par an (infections récurrentes), un traitement médicamenteux prophylactique est recommandé. Chez la femme enceinte, toute bactériurie, même asymptomatique, doit être traitée afin de réduire le risque de complications pouvant mettre en

cause la santé de la mère et de l'enfant ainsi que le déroulement de la grossesse. Ainsi, grâce à une meilleure connaissance de la pathogenèse de la maladie ainsi qu'une compréhension adéquate des mécanismes de résistance bactérienne, doublée de moyens diagnostiques et thérapeutiques plus performants, la prise en charge de la cystite chez la femme, quel que soit son âge, ne devrait plus être une fatalité.

Adresse de l'auteur pour correspondance :

Dr. Alain BITTON
Urologue FMH
95 Route de Florissant
CH-1206 Genève
Suisse
Tél : +41 22 789 78 05
Fax : +41 22 789 78 06
e-mail : abitton@vtxnet.ch

Ce qu'il faut retenir :

1a. Les infections urinaires basses sont fréquentes chez les femmes de tous âges. L'anatomie, les rapports sexuels et le manque d'oestrogènes constituent les facteurs de risque principaux.

1b. La plupart du temps, un traitement monodose ou de 3 jours est suffisant. La fosfomycine-trométamol (Monuril®) se prête particulièrement bien au traitement en dose unique des infections non-complicées des voies urinaires, spécialement chez la jeune femme. Son utilisation empirique dès les premiers symptômes permet notamment de pouvoir éradiquer pratiquement à 100% le colibacille, germe le plus souvent en cause, avec des risques de résistance faibles et à un coût modéré.

2. Une prédisposition génétique favorise l'adhérence d'E. Coli à l'épithélium des voies urinaires. Ceci expliquerait la prédisposition familiale des cystites dans certaines familles.

3. Distinguer la cystite simple de la cystite compliquée et en dépister les facteurs favorisants.

4. Les conditions de prélèvement et d'analyse doivent être strictes afin d'éviter les contaminations et les résultats ininterprétables.

5. *Les femmes enceintes, la période post-ménopausique ainsi que les personnes âgées nécessitent une attention toute particulière dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des cystites.*

6. *Etre attentif à la persistance des symptômes et rechercher une complication, une cause favorisante ou un diagnostic différentiel (syndrome urétral).*

7. *Différencier la récurrence de la réinfection.*

8. *Une prophylaxie antibiotique continue et à long terme peut parfois être nécessaire.*

9. *Ne pas négliger les mesures d'hygiène simples et la diététique.*

10. *Les traitements naturels ainsi que l'immunothérapie (Uro-vaxom®) ont leur place dans la prévention des récurrences et le traitement de fond des cystites.*

Bibliographie

Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1991;75:359-373.

Arzouni JP, Bouilloux JP, de Moüy D, Fleutiaux S, Galinier J, Gayon A, Lacharme H, Larribet G, Lepargneur JP. Les infections urinaires chez la femme de 15 à 65 ans en pratique de ville: surveillance de la sensibilité de Escherichia Coli à la fosfomycine trométamol en fonction des antécédents. *Méd Mal Infect* 2000; 30:699-702.

Avonts D. Diagnostiek en behandeling van urineweginfecties in de huisartspraktijk. *Bijblijven* 1988;4:15-21.

Baerheim A. Lower urinary tract infections in women. 1994 Dissertation University of Bergen, Bergen Norway.

Bailey RR. Management of lower urinary tract infections. *Drugs* 1993;45:139-44.

Berg AO. Variations among family physicians' management strategies for lower urinary tract infection in women: a report from the Washington family physicians collaborative research network. *Am J Board Fam Pract* 1991;4:327-30.

Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, Bergman JJ, Wood RW, Stamm WE, Holmes KK. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. JAMA 1984;251:620-5.

Bint AJ, Hill D. Bacteriuria of pregnancy- an update on significance, diagnosis and management. J Antimicrob Chemother 1994;33(suppl. A):93-7.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal risk, Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.

Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. Obstet Gynecol. 2001;98:1045-1052.

Brumfitt W. Hamilton-Miller JM. Urinary infection in the 1990's: the state of the art. Infection 1990;18:34-9.

Brumfitt W, Gillespie WA. The mysterious "urethral syndrome". A rapid and accurate test for bacteriuria would improve its management. BMJ 1991;303:1-2.

Bruns T, Piechota H, Schneede P. Symptomatic urinary tract infection of the female - diagnostics. Urologe A. 2006 Mar 11.

Castelo-Branco c, Cancelo MJ, Villero J et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Maturitas 2005;52:S46.

Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy ? Journal of Antimicrob Chemother. 2000;46:29-34.

Christiaens T, De Meyere M, Derese A. Disappointing specificity of the leukocyte-esterase test for the diagnosis of urinary tract infection in general practice. Eur J Gen Pract 1998;4:144-8.

Christiaens T, Heytens S, Verschraegen G, De Meyere M, De Maeseneer J. Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in

primary health care, and what is their susceptibility pattern anno 95-96 ? Acta Clin Belg 1998;53:184-8.

Connolly A, Thorp JM. Urinary tract infections in pregnancy. Urol Clin North Am. 1999;26:779-787.

Daza R, Gutierrez J, Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2001 Sep;18(3):211-5.

Delzell JE, Lefevre M. Urinary tract infections during pregnancy. American Family Physician. 2000;Vol 61, N° 3:713-724.

Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yabro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by staphylococcus saprophyticus. Arch Intern med 1998;158:281-7.

Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of Escherichia coli and Enterococcus faecalis from ten North American medical centres by three methods. J Antimicrob Chemother. 1999 Jan;43(1):137-40.

Gerber AU. Infections “simples” des voies urinaires: diagnostic, traitement et prophylaxie. Forum Med Suisse N°11 12 mars 2003 ; p. 267-274.

Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, Sabbe LJ, van Griethuysen AJ, de Neeling AJ. Increasing resistance to fluoroquinolones in escherichia coli from urinary tract infections in the netherlands. J Antimicrob Chemother. 2000 Aug;46(2):223-8.

Graf JD, Liassine N, Favre H. Infections urinaires de l'adulte : quels examens prescrire et comment les interpréter ? Med Hyg 1999 ; 57 :423-5.

Hooton TM, Stamm WE. Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults. Med Clin North Am 1991;75:339-57.

Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335:468-74.

Iosif S, Henriksson L, Ulmsten U. The frequency of disorders of the lower urinary tract, urinary incontinence in particular, as evaluated by a questionnaire survey in a gynecological health control population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:71.

Iravani A, Tice A. D, McCarty J et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. *Arch. Intern. Med* 1995;155:485-494.

Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD001321. Review.

Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;111:906-17.

Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Jan;51(1):69-76.

Kass's criterion for U.T.I. *Lancet*. 1976 Apr 24;1(7965):909-10.

Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1196-207.

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571.

Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg* 2000 ;10 :1193-6.

Kunin CA. Urinary tract infections. Detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore; Williams and Wilkins; 1997.

Kurowski K. Bacterial cystitis in women: a primary care approach. Women's Health in Primary Care. 2000;3:554-565.

Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. Ann Pharmacother. 2004 Oct;38(10):1692-701. Epub 2004 Aug 31.

Leibovici L, Alpert G, Laor A, Kalter-Leibovici O, Danon YL. A clinical model for diagnosis of urinary tract infection in young women. Arch Intern Med 1989;149:2048-50.

Lobel B. Clinical outcomes in uncomplicated urinary tract infections with fosfomicin trometamol. 4th International symposium on perspectives in clinical microbiology and infections. Venice, 2003.

Lynch, DM. Cranberry for prevention of urinary tract infections. American Family Physician 2004;70(11):2175-2177.

Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito GC. Schito AM. Effect of fosfomicin trometamol alone and in combination with N-acetylcysteine on E. coli biofilms. Int J Antimicrob Ag, 2003;21:S95-S100.

Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. Clin Perinatol. 2005 Sep;32(3):749-64.

Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000 46, 23-27.

Nicolle LE. The optimal management of lower urinary tract infections. Infection 1990 ;18 :50-2.

Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs. 1997;53:583-592.

Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;113(1, Supplement 1):35-44.

Noorby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev. Infect. Dis.* 1990;12:458-467.

Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991;75:313-25.

Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:807-822.

Ratner JJ, Thomas VL, Forland M. Relationships between human blood groups, bacterial pathogens, and urinary tract infections. *Am J Med Sci.* 1986 Aug;292(2):87-91.

Raz R and Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753.

Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of Ofloxacin versus Cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996;Vol 40, N°9, 2200-2201.

Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30:152-156.

Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol: a review. *Infection* 1992;Vol. 20 Suppl.4:313-316.

Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002;113:145-195.

Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1992; 15(suppl 1):216-27.

Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive E. Coli fractions in women. *International Urogynecology Journal*. 1992;Vol 3, N° 3 :179-184.

Scheer DW. The detection of leukocyte esterase activity in urine with a new reagent strip. *Am J Clin Pathol* 1987;87:86-93.

Schito GC. Why fosfomycin tromethamol as first therapy for uncomplicated UTI ? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22 S79-S83.

Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988;55(224-225):173-81.

Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1085-92.

Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984 May;131(5):1013-6.

Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW, Holmes KK. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N. Engl J Med* 1980;303:408-15.

Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13:77-84.

Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329:1328-34.

Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:719-733.

Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. *The Annals of Pharmacotherapy*: 1998;Vol. 32, No. 2, pp. 215-219.

Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558-62.

Stratton CW. A practical approach to diagnosing and treating urinary tract infections in adults. *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter*. 1996 ;15 :37-40.

Terris MK ; Issa MM ; Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001;57:26-9.

Thompson SE. Urinary tract infections in female patients. *Can Fam Physician* 1989;35:1851-5.

Warren JW. Practice guidelines for the treatment of uncomplicated cystitis. *Curr Urol Rep*. 2001 Aug;2(4):326-9.

Wilkie ME, Almond MK, Marsh FP. Diagnosis and management of urinary tract infection in adults. *BMJ* 1992;305:1137-41.

