

Prise en charge hospitalière des infections urinaires complexes

In-hospital management of acute complicated urinary tract infections

Caroline Charlier ^{a,b*,c,d,e}, Julien Dang ^{c,f}, Paul-Louis Woerther ^{g,h}

^a Université de Paris, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris cedex 06

^b Service de maladies infectieuses et tropicales centre hospitalier universitaire Necker Enfants-Malades, Assistance publique-hôpitaux de Paris, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

^c institut Imagine, 24, boulevard de Montparnasse, 75015 Paris

^d Centre national de référence et centre collaborateur OMS Listeria, Institut Pasteur, 25–28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris

^e Unité de biologie des infections, Inserm U1117, 28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15

^f Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris

^g Service de microbiologie, centre hospitalier universitaire Henri-Mondor, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil

^h Université Paris-Est-Créteil-Val-de-Marne, avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil

* Auteur correspondant : Caroline Charlier

E-mail : caroline.charlier@aphp.fr

Fax : 00 331 44 49 54 40

Tél. : 00 331 44 49 52 62

1. Introduction

Les infections urinaires hospitalisées correspondent soit à des infections urinaires sévères, définies par la présence d'un sepsis, ou d'un recours à la chirurgie pour drainer un obstacle ou une collection, soit des infections urinaires à risque de complication du fait d'un terrain particulier : infection masculine, sujet âgé, femme enceinte, insuffisance rénale définie par une clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, anomalie de l'arbre urinaire, ou des infections à risque de bactérie multirésistante. La prise en charge de ces infections a récemment fait l'objet d'une conférence de consensus (1). Certaines situations complexes justifient d'une attention particulière. Nous en détaillons quatre dans cette revue : infections sévères, infections survenant chez la femme enceinte, infections à bactéries multirésistantes, infections de kystes rénaux. Nous nous limiterons le propos aux infections hautes de l'adulte.

2. Infections urinaires graves : recommandations de la conférence de consensus

Les signes de gravité comportent la présence d'un score *quick sequential organ failure assessment score* (qSOFA) de 2 ou plus, d'un sepsis (anciennement appelé sepsis sévère, défini par la présence d'une dysfonction d'organe), d'un choc septique ou d'une indication chirurgicale de drainage (hors drainage vésical simple) (1,2).

Le bilan doit comporter, outre l'examen cytbactériologique des urines et la réalisation systématique d'hémocultures, une évaluation de la fonction rénale et une imagerie morphologique des voies urinaires (en priorité un uroscanner) dans les 24 heures suivant le début de la prise en charge.

Le traitement probabiliste doit comporter l'association parentérale d'une bêta-lactamines et d'un aminoside. L'aminoside retenu est l'amikacine, qui conserve la meilleure activité sur les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (E-BLSE), dont le taux de portage communautaire est actuellement estimé entre 5 et 10% en France, avec des disparités importantes selon les régions (3). Le choix de la bêtalactamine prend en compte deux critères : la gravité clinique du malade et le risque d'E-BLSE. En l'absence de choc septique, d'antécédent d'infection urinaire/colonisation à E-BLSE dans les 6 mois, la bêtalactamine choisie est une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime). Dans un contexte de choc septique, un traitement par carbapénème est indiqué, notamment en cas de notion de colonisation ou d'infection urinaire à E-BLSE dans les 6 derniers mois, mais aussi en cas de prise récente d'amoxicilline/acide clavulanique, fluoroquinolones, céphalosporines de deuxième et troisième génération, de retour de voyage dans une zone de forte endémie (sous-continent indien, Asie du Sud-Est et Afrique notamment) ou un hébergement en long séjour ou en maison de retraite. En cas d'allergie grave aux bêtalactamines ou d'allergie documentée aux céphalosporines, l'aztréonam est une alternative intéressante car cette bêtalactamine de la famille des monobactames ne présente pas d'allergie croisée avec les autres bêtalactamines et peut ainsi être prescrite dans cette situation (hormis en cas d'antécédent de syndrome

d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS]) aux bêta-lactamines, combinant toxidermie avec éosinophilie et signes systémiques) (4). La gravité de l'infection ou la présence d'une bactériémie associée ne sont pas en eux-mêmes une indication à prolonger la durée totale antibiothérapie, qui doit être de 10 jours.

3. Infections urinaires de la femme enceinte

Les infections du tractus urinaires sont une des complications infectieuses les plus fréquentes pendant la grossesse, elles sont rapportées, selon les séries, dans 2 à 10% des cas grossesses. Ses conséquences sont potentiellement graves pour la mère et la grossesse :

- Les bactériuries asymptomatiques ont été rapportées dans 2 à 10% des grossesses (5). Jusqu'à 40% des bactériuries asymptomatiques non traitées évoluent vers une pyélonéphrite chez la femme enceinte, dans un délai médian de 2 à 3 semaines (6, 7). Dans plusieurs séries et méta-analyses, les bactériuries étaient associées à un excès de prématurité, de petit poids pour l'âge gestationnel et de mortalité périnatale (7, 8, 9).
- Les pyélonéphrites ont été rapportées dans 0,5 à 1% des grossesses (10). Elles ont été associées à un risque de bactériémie de 17% dans une série américaine prospective publiée par Hill et al. (11). Dans une étude prospective menée par Surgers et al., 55% des bactériémies à *Escherichia coli* documentées chez des femmes enceintes étaient liées à une pyélonéphrite (12, 13).
- Les cystites ne sont typiquement pas associées à des complications maternelles ou obstétricales, probablement dans la mesure où les symptômes conduisent le plus souvent à la mise en route rapide d'un traitement adapté (14).

La survenue d'infections urinaires est favorisée par les éléments suivants : (i) compression de l'appareil urinaire par l'utérus notamment à droite, (ii) dilatation physiologiques des uretères lié à la position plus haute de la vessie dans la cavité abdominale, (iii) effet myorelaxant de la progestérone favorisant une stase urétérale et vésicale et (iv) modifications des propriétés physicochimiques des urines avec une augmentation du pH et une diminution de la capacité de concentration des urines limitant la bactéricidie (1, 7).

Sur le plan microbiologique, il n'y a pas de modification de l'écologie des infections urinaires pendant la grossesse, et les bactéries les plus fréquemment identifiées restent les entérobactéries dans 90% des cas (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp.) et les cocci à Gram positif dans 10% des cas (notamment *Enterococcus* sp.). Le tableau clinique n'a pas de spécificité. Une pyélonéphrite doit être évoquée devant toute température maternelle supérieure à 38°C chez la femme enceinte, a fortiori en présence de signes fonctionnels urinaires et de douleurs lombaires unilatérales récentes.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations nationales de la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) en 2015 et en 2018 (1). Les explorations étiologiques doivent comporter un examen cytobactériologique des urines, des hémocultures en cas de doute diagnostique ou de forme sévère (sepsis), un avis obstétrical (état du col, tolérance fœtale) et une échographie des voies urinaires (qui sera réalisée en urgence en cas de sepsis ou de pyélonéphrite hyperalgique).

L'hospitalisation est le plus souvent recommandée. Le traitement antibiotique initial repose sur les céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime). En cas d'allergie grave aux bêta-lactamines ou d'allergie documentée aux céphalosporines, deux options sont possibles : (i) l'aztréonam (cf. plus haut) peut être prescrite chez la femme enceinte dans cette situation, (ici encore hors antécédent de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse aux bêta-lactamines), (ii) la ciprofloxacine est une fluoroquinolone également utilisable chez la femme enceinte, de préférence après la fin du premier trimestre, en l'absence d'exposition aux fluoroquinolones dans les 3 à 6 derniers mois (1). En cas de bonne évolution clinique maternelle et obstétricale à 72 heures, un traitement de relais oral peut être envisagé, guidé par l'antibiogramme, parmi les molécules suivantes : amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, cotrimoxazole et ciprofloxacine. Le céfixime (céphalosporine de troisième génération orale), doit être évité en raison de sa biodisponibilité médiocre. Le cotrimoxazole doit être évité dans les deux premiers mois de grossesse, du fait du risque tératogène du triméthoprime (non fermeture du tube neural, notamment (15)). L'ajout d'un aminoside est réservé aux situations de sepsis maternel. Dans cette situation, l'amikacine est recommandée en première ligne (1). La gentamicine est également utilisable. La streptomycine et la kanamycine sont contre-indiquées du fait d'une toxicité fœtale cochléovestibulaire démontrée (15). Les aminosides présentent une excrétion rénale accrue pendant la grossesse, aussi une administration en mono dose quotidienne doit être privilégiée. La durée de traitement et les indications au drainage chirurgical ne sont pas modifiées pendant la grossesse (1). En cas de colonisation ou d'infection récente à E-BLSE, le choix d'un carbapénème reste à privilégier devant le caractère très limité des données sur les molécules alternatives pendant la grossesse .

4. Infections urinaires à entérobactérie multirésistante

4.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE)

Les infections urinaires à E-BLSE sont actuellement les situations d'infections à bactéries multirésistantes les plus souvent rencontrées. Du fait de l'augmentation régulière de leur fréquence, les dernières recommandations tiennent compte du risque associé à leur présence.

Dans les infections urinaires basses, les traitements de première intention sont la fosfomycine et le pivmécillinam, deux molécules habituellement actives sur la majorité des souches d'*E. coli*

BLSE. En effet, bien qu'il s'agisse d'une bêtalactamine, le pivmécillinam (précurseur du mécillinam qui en est la molécule active) n'est pas hydrolysé par les bêtalactamase à spectre étendu et présente une bonne efficacité clinique dans ces situations (16).

Dans les infections urinaires hautes graves et/ou en présence de facteurs de risque (voir plus haut), un traitement empirique par carbapénème est indiqué et le relais adapté aux résultats de l'antibiogramme. Cette famille de bêtalactamine reste constamment active en l'absence de mécanisme de résistance associé.

Il est important de savoir que certains tests rapides et simples à mettre en place sont disponibles dans certains laboratoires permettent de détecter avec d'excellentes valeurs prédictives la production d'une BLSE par une souche avant l'obtention de l'antibiogramme. Cette stratégie, qui permet une adaptation précoce de l'antibiothérapie peut être appliquée au culot urinaire à partir d'un échantillon positif à l'examen direct ou plus fréquemment à partir de la culture (17,18).

4.2. Entérobactéries productrices de céphalosporinases hyperproduites

Les souches avec céphalosporinases hyperproduites par dérégulation chromosomique (chez les espèces *Enterobacter* spp. et *Morganella morganii* principalement) ou acquisition plasmidique (chez *E. coli* et *K. pneumoniae*) sont moins fréquentes que celles productrices de bêtalactamase à spectre étendu ; ce mécanisme de résistance peut conférer une résistance aux céphalosporines de troisième génération et constitue généralement une indication à un traitement par céfépime, une céphalosporine de quatrième génération, en particulier en cas de fort inoculum (lésions abcédées).

4.3. Entérobactéries productrices de carbapénémases

Après la dissémination de bêtalactamase à spectre étendu chez les entérobactéries (principalement *E. coli* et *K. pneumoniae*), la dernière décennie a vu l'émergence de nouveaux mécanismes capables de conférer aux bactéries qui les acquièrent une résistance aux carbapénèmes (19). Comme la plupart des mécanismes de résistance des bacilles à Gram négatif aux bêtalactamines, il s'agit quasi-exclusivement de bêtalactamases, c'est-à-dire d'enzymes capables d'hydrolyser les carbapénèmes en composés inactifs. Si cette diffusion touche aujourd'hui à des degrés variables l'ensemble des pays du globe, c'est en grande partie dû au fait que les gènes codant ces enzymes sont portés par des éléments génétiques appelés plasmides, qui ont la caractéristique de diffuser facilement non seulement entre les différentes souches d'une même espèce, mais également d'une espèce à l'autre. Comme toutes les bêta-lactamases, les carbapénémases répondent à la classification d'Ambler. Chez les entérobactéries, les carbapénémases les plus fréquentes sont KPC (classe A d'Ambler), les métalloenzymes comme NDM, IMP ou VIM (classe B d'Ambler) ou OXA-48 et ses dérivées (classe D d'Ambler). Les enzymes de la classe C, composées des céphalosporinases ne comportent pas d'enzyme susceptible d'hydrolyser les carbapénèmes à ce jour.

Pour faire face à cette nouvelle menace, de nouvelles molécules (dont les principales sont brièvement développées plus bas) ont été développées ou sont encore en cours de développement. Il s'agit le plus souvent d'associations combinant une bêtalactamine à un inhibiteur de bêtalactamase qui visent non seulement à créer des alternatives aux carbapénèmes pour le traitement des bacilles à Gram négatif producteurs de bêtalactamase à spectre étendu mais aussi de pouvoir disposer de molécules efficaces pour les traitements des bacilles à Gram négatif producteurs de carbapénémases.

4.3.1. Ceftolozane–tazobactam (disponible)

Cette association combine le ceftolozane, une nouvelle céphalosporine dérivée de la ceftazidime qui a l'avantage de présenter une très grande stabilité vis-à-vis des céphalosporinases produites par les entérobactéries du groupe 3 et *Pseudomonas aeruginosa*, et le tazobactam qui est un inhibiteur de bêta-lactamases actif sur les bêtalactamase à spectre étendu. Il en résulte que l'association de ceftolozane et de tazobactam reste active non seulement sur la plupart des bacilles à Gram négatif producteurs de céphalosporinase à haut niveau (y compris *P. aeruginosa*) mais également sur un grand nombre d'E-BLSE (20). A la posologie de 1,5g trois fois par jour par voie intraveineuse, cet antibiotique bien toléré a démontré sa non-infériorité comparée à la ciprofloxacine dans le traitement des infections urinaires et présente une élimination urinaire sous forme inchangée supérieure à 90% (21,22).

4.3.2. Ceftazidime–avibactam (disponible)

Cette association combine la classique ceftazidime à l'avibactam, un nouvel inhibiteur de bêtalactamase qui la protège contre l'hydrolyse des enzymes appartenant aux classes A et C d'Ambler. De ce fait, cette association permet d'assurer une activité non seulement contre la plupart des E-BLSE mais aussi contre les entérobactéries productrices de carbapénémase KPC (23). Enfin, cette association est également efficace contre la majorité des entérobactéries productrices d'OXA-48, carbapénémase la plus prévalente en France et qui a la particularité de ne pas hydrolyser la ceftazidime. Elle a également montré son intérêt dans le traitement des infections urinaires dues aux entérobactéries résistantes à la ceftazidime à la dose de 2g trois fois par jour par voie intraveineuse (24). Son excrétion est également essentiellement urinaire à 90% (25).

4.2.3. Imipénème/cilastatine–relebactam (phase 3)

Le relebactam est un inhibiteur de bêtalactamase proche de l'avibactam du point de vue de sa structure ainsi que de sa capacité à inhiber les enzymes appartenant aux classes A et C d'Ambler. En association avec l'imipénème qui est en soi actif sur l'ensemble des bêtalactamase à spectre étendu, ce nouvel antibiotique permet donc d'inclure dans son spectre les bacilles à Gram négatif producteurs de carbapénémase KPC (26). De façon intéressante, cette association est également active sur de

nombreuses souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème par hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique associée à une perte de la porine D2 (27).

4.2.4. Méropénème–vaborbactam (phase 3)

Le vaborbactam est un inhibiteur de bêta-lactamase, qui associé au méropénème – qui présente une excellente activité sur les bêta-lactamases à spectre étendu – permet d'être actif sur les entérobactéries productrices de carbapénémase KPC. En revanche, cette association n'apporte pas d'avantage significatif sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes au méropénème (26, 28).

4.2.5. Céfiderocol (phase 2)

Il s'agit d'un antibiotique sidérophore composé d'une céphalosporine comportant un résidu catéchol capable de chélater le fer. L'ion fer est capté par la bactérie, et la molécule antibiotique qui lui est attachée est transportée à travers la membrane externe grâce à un système de transport actif, indépendant du système des porines qui sont les transporteurs habituels de toutes les autres classes antibiotiques. Le céfiderocol est par ailleurs stable vis-à-vis de l'ensemble des enzymes connues ce qui permet à cet antibiotique d'échapper à l'ensemble des mécanismes de résistance connus chez les bacilles à Gram négatif, y compris *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, ce qui en fait une molécule extrêmement prometteuse. Les résultats de l'étude de phase 2 comparant l'efficacité du céfiderocol à la dose de 2g trois fois par jour par voie intraveineuse à celle du méropénème pour le traitement des infections urinaires viennent de démontrer sa non-infériorité et sa bonne tolérance (29).

5. Infections urinaires sur kyste

La polykystose hépatorénale autosomique dominante est la maladie rénale héréditaire la plus fréquente, avec une incidence de 1/400 à 1/1000 naissances (30). Cette pathologie est caractérisée par le développement de nombreux kystes rénaux et hépatiques. Les kystes rénaux se développent à partir de tous les segments tubulaires du néphron ; ils peuvent perdre leur communication avec le tractus urinaire. Des complications telles que des saignements intrakystiques ou des surinfections bactériennes ont été rapportées à une fréquence de 0,01 épisodes par patient par an. Les infections de kyste sont responsables de 10% des hospitalisations des patients avec polykystose (31). Elles peuvent accélérer l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et ont été associées à une mortalité pouvant aller jusqu'à 7% dans des séries historiques (32-34).

Sur le plan physiopathologique, l'infection peut se faire par voie ascendante urinaire, par voie hématogène, ou rarement par inoculation iatrogène. Il existe peu de données sur l'écologie des infections de kyste, dont le *gold standard* diagnostique repose sur la mise en culture du liquide de ponction du kyste infecté. Sur les 19 cas confirmés rapportés par Suwabe et al. les bactéries les plus fréquemment mises en évidence étaient des entérobactéries dans 15 cas sur 19 (79%), notamment *E.*

coli et *K. pneumoniae* (respectivement 11 cas et deux cas sur 19, soit 58% et 11%) puis des cocci à Gram positif (entérocoques et *Staphylococcus epidermidis*) (35). La prévalence de la résistance des souches d'*E. coli* aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole était élevée dans ce travail, (respectivement 46 et 36%), corrélée au nombre d'infections antérieures, et donc à l'exposition aux antibiotiques.

Les difficultés posées par les infections de kyste sont diagnostiques et thérapeutiques, et elles n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'études à ce jour : les plus grandes séries sont celles publiées par Sallée et al. (travail rétrospectif sur 31 cas entre 1998 et 2008), Suwabe et al. (travail rétrospectif sur 29 cas entre 2004 et 2014), et Lantinga et al. (85 cas issus de plus de 60 séries et cas cliniques entre 1948 et 2014) (31,34,35). Les symptômes sont non spécifiques et associent fièvre et douleur abdominale ou lombaire. Des signes fonctionnels urinaires, tels qu'une pollakiurie ou des brûlures mictionnelles, ont parfois été rapportés, ainsi que des troubles digestifs non spécifiques. Au plan biologique, on note fréquemment un syndrome inflammatoire ainsi qu'une leucocyturie. Rien ne permet de différencier une infection de kyste rénal d'une infection rénale parenchymateuse, ni d'une hémorragie intra-kystique non surinfectée. Dans au moins 25% des cas, la culture bactériologique des urines et les hémocultures sont négatives (31, 35).

Le diagnostic de certitude repose donc sur l'identification de micro-organisme ou de débris de polynucléaires neutrophiles dans le liquide de kyste, mais cette ponction est rarement pratiquée, car les examens d'imagerie ne permettent pas toujours d'identifier avec certitude le kyste infecté, qui n'est pas toujours accessible à un geste de ponction percutanée. Le risque potentiel de complication hémorragique doit être également pris en compte, même s'il semble faible d'après les données très limitées disponibles dans la littérature : aucune complication n'était observée sur 16 patients avec des kystes de 3 à 8 cm dans l'étude de Akinci et al., sur 24 patients dans l'étude de Monville et al., ou 15 patients avec des kystes de 6 à 12 cm dans l'étude de Kovacevic et al. (36, 37, 38).

Des critères permettant d'établir le diagnostic d'infection probable ont été établis par Sallée et al. qui ont été depuis repris et adaptés dans d'autres études (31). Le diagnostic nécessitait alors la présence de tous les critères suivants : fièvre définie par une température de plus de 38,5°C pendant plus de 3 jours, douleur abdominale ou lombaire, augmentation de la concentration sérique de CRP de plus de 50 mg/L, absence de saignement intrakystique récent au scanner ou d'autre explication de syndrome fébrile. Ces critères soulignent les caractéristiques du diagnostic d'infection de kyste, porté sur un faisceau d'arguments cliniques et sur l'exclusion des autres causes de fièvre aiguë. Aucune étude n'a pu notamment discerner les infections kystiques et celles du parenchyme rénal, ce qui a amené à exclure des séries étudiées les cas d'hémorragies intrakystiques possiblement surinfectées.

L'apport de l'imagerie au diagnostic est incertain : aucun signe radiologique n'est spécifique d'une infection de kyste rénal, et la sensibilité d'une imagerie est impossible à déterminer en raison

de l'impossibilité de ponctionner tous les kystes rénaux et d'évaluer le taux de faux-négatifs radiologiques. L'échographie ne permet pas d'évaluer les gros volumes rénaux, a une rentabilité faible et reste opérateur-dépendant. La tomodensitométrie (TDM) abdominale est l'examen le plus pratiqué, mais nécessite l'injection de produit de contraste iodé, contre-indiquée chez les patients en insuffisance rénale chronique. Oh et al. ont mené une analyse radiologique de 51 infections de kyste prouvées par ponction, dont 31 infections de kyste rénal et 20 infections de kyste hépatique. Quarante-six pour cent des TDM avaient bénéficié d'une injection de produit de contraste iodé (39). Les kystes infectés étaient le plus souvent sous-capsulaires (90%), avec un diamètre médian de 5,5 cm (extrêmes : 2,3 – 18,8 cm), à contours irréguliers ou lobulés (94%). La paroi des kystes était souvent épaissie de plus de 3 mm (84%), rehaussée par le produit de contraste, et entourée d'une infiltration de la graisse péri-kystique (53%). Le contenu kystique présentait rarement un niveau liquide-liquide (6%) et des bulles d'air (6%) (39). L'absence de bras contrôle ne permettait pas de conclure à la spécificité de ces signes radiologiques. L'IRM rénale peut montrer les mêmes caractéristiques, et également un hyper signal en séquence de diffusion au niveau des kystes infectés (35). La rentabilité de ces deux examens est faible dans toutes les études (31, 40). La tomographie par émission de positons (PET) couplée à la TDM, avec comme traceur le fluorodésoxyglucose ($[^{18}\text{F}]$ -FDG) a été évaluée plus récemment (31, 41, 42, 43, 44, 45). Elle permet d'identifier un hyper métabolisme en regard d'un kyste ou de ses parois, avec l'avantage d'être réalisable chez l'insuffisant rénal chronique sévère, et possiblement de suivre l'efficacité du traitement et d'exclure une autre cause de syndrome inflammatoire. Plusieurs limites doivent cependant être rappelées : la valeur de la PET-TDM n'a jamais été comparée à celle de la culture d'un liquide kyste, sa sensibilité dépend de la précocité de sa réalisation par rapport à l'instauration de l'antibiothérapie et l'imagerie, et sa spécificité est débattue, dans la mesure où un hyper métabolisme pourrait également refléter une hémorragie très récente ou une lésion tumorale, ou une infection parenchymateuse adjacente au kyste. Enfin, la PET-TDM est un examen coûteux et difficilement accessible dans beaucoup de centres hospitaliers.

Au plan thérapeutique, il n'existe que très peu de données permettant de guider la prise en charge. La pénétration des antibiotiques dans le kyste est un facteur majeur à prendre en compte. Elle est liée à deux paramètres : filtration glomérulaire de la molécule et transport transépithélial à travers la paroi kystique (46). Les kystes développés à partir des cellules tubulaires proximales ont un épithélium avec des jonctions cellulaires lâches et une composition ionique proche du plasma ; les antibiotiques y diffusent par passage transcellulaire selon un gradient de concentration. Les kystes développés à partir des cellules tubulaires distales ont un épithélium étanche avec des jonctions serrées ; les mécanismes de traversée y sont plus complexes (47, 48). On peut retenir que les molécules liposolubles traversent plus facilement l'épithélium kystique, tandis qu'un pH kystique acide, comme cela est rapporté au niveau de ces kystes distaux, aide à l'ionisation complète de certaines molécules comme la clindamycine, et diminuerait leur capacité à ressortir du kyste (49). Sur

la base de ces données, les antibiotiques recommandés dans ce contexte sont les quinolones, le cotrimoxazole, le métronidazole, les macrolides, le linézolide ou la clindamycine tandis que les bêtalactamines et les aminosides, souvent utilisés en pratique lipophobes, devraient être moins efficaces. Ces recommandations sont appuyées par plusieurs études de petite taille ayant mesuré la diffusion intrakystique de différents antibiotiques. Les fluoroquinolones et le cotrimoxazole semblent se concentrer dans les kystes (ratio kyste/sérum de 2,5 pour la ciprofloxacine dans une série de sept patients, de 3,9 pour le triméthoprime, et de 0,43 pour le sulfaméthoxazole dans une série de huit patients), tandis que la concentration atteinte par les aminosides semble plus faible (ratio kyste/sérum de 0,26 [n = 3]) pour la gentamicine, ou indétectable après une dose d'amikacine (n=2), comme celle de certaines bêtalactamines (ratio kyste/sérum de 0,12 pour la ticarcilline [n=1], de 0,04 à 0,13 pour le méropénème [n=2], concentration de 0 à 9 µg/ml de pipéracilline après une dose [n=8], et concentration indétectable de céfotaxime [n=3]) (46,47, 50-54). Il n'existe pas encore donnée à notre connaissance sur les nouveaux antibiotiques actifs sur les bactéries productrices de carbapénémase (cf. plus haut.). Ces résultats sont cependant à nuancer. D'abord, ils ont été obtenus chez des patients pour la plupart indemnes d'infection de kyste (parfois même décédés), et l'inflammation locale pourrait augmenter la diffusion des antibiotiques, comme cela a été constaté pour l'amikacine dont la concentration intrakystique indétectable en l'absence d'infection, est évaluée à environ 50% de la valeur sérique au cours d'une infection de kyste (52). Certains antibiotiques, notamment les bêtalactamines peuvent également pénétrer lentement la paroi kystique, justifiant de traitement prolongés pour atteindre de bonnes concentrations in situ (5 à 8 jours pour les bêtalactamines (54)). Enfin, un gradient kyste/sérum faible n'exclut pas d'atteindre une concentration antibiotique intrakystique supérieure à la concentration minimale inhibitrice vis-à-vis des germes identifiés, donc efficace. En l'absence de documentation microbiologique, il est primordial de proposer une antibiothérapie active sur les entérobactéries, qui repose en première intention sur les fluoroquinolones en l'absence d'exposition dans les 3 à 6 mois précédents. En l'absence de données issues d'essai, il n'existe toujours aucune recommandation concernant les modalités du traitement antimicrobien (nombre d'antibiotiques, voie d'administration, durée) ni sur les indications à un drainage éventuel (55). Des échecs de traitement antibiotique ont été rapportés dans 29% des cas, et seraient liés (i) à la taille du kyste (plus de 5 cm) (ii) au germe incriminé (plus d'échecs en cas d'infections impliquant une autre bactérie que *E. coli*). Ces données sont en cours de réévaluation (31,34).

Liens d'intérêts :

PLW : honoraires pour la réalisation de conférences et invitations à des congrès par le laboratoire MSD.

CC, JD : aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyere F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018;48(5):327-58.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
3. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4):744-58.
4. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107(2):204-15.
5. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-54.
6. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):367-94.
7. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD000490.
8. 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;73(4):576-82.
9. 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;300(15):819-23.
10. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):219 e1-6.
11. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):18-23.

12. Surgers L, Bleibtreu A, Burdet C, Clermont O, Laouenan C, Lefort A, et al. *Escherichia coli* bacteraemia in pregnant women is life-threatening for foetuses. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(12):O1035-41.
13. Surgers L, Valin N, Carbonne B, Bingen E, Lalande V, Pacanowski J, et al. Evolving microbiological epidemiology and high fetal mortality in 135 cases of bacteremia during pregnancy and postpartum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(1):107-13.
14. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(1):13-26.
15. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 2144 p.
16. Jansaker F, Frimodt-Moller N, Sjogren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(3):769-72.
17. Gallah S, Decre D, Genel N, Arlet G. The beta-Lacta test for direct detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in urine. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3792-4.
18. Renvoise A, Decre D, Amarsy-Guerle R, Huang TD, Jost C, Podglajen I, et al. Evaluation of the betaLacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2013;51(12):4012-7.
19. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215(suppl_1):S28-S36.
20. Shortridge D, Pfaller MA, Castanheira M, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* collected from patients with bloodstream infections isolated in United States hospitals (2013-2015) as part of the Program to Assess Ceftolozane-Tazobactam Susceptibility (PACTS) surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;92(2):158-63.
21. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385(9981):1949-56.
22. Scott LJ. Ceftolozane/tazobactam: a review in complicated intra-abdominal and urinary tract infections. *Drugs*. 2016;76(2):231-42.

23. Mendes RE, Castanheira M, Woosley LN, Stone GG, Bradford PA, Flamm RK. Molecular beta-lactamase characterization of Gram-negative pathogens recovered from patients enrolled in the ceftazidime-avibactam phase 3 trials (RECAPTURE 1 and 2) for complicated urinary tract infections: Efficacies analysed against susceptible and resistant subsets. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52(2):287-92.
24. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):661-73.
25. Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection* 2018;46(2):165-81.
26. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: two novel carbapenem-beta-lactamase inhibitor combinations. *Drugs* 2018;78(1):65-98.
27. Rhee EG, Rizk ML, Calder N, Nefliu M, Warrington SJ, Schwartz MS, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple doses of relebactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with imipenem and cilastatin in healthy participants. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(9).
28. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary Gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(9).
29. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(12):1319-28.
30. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369(9569):1287-301.
31. Sallee M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grunfeld JP, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7):1183-9.

32. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, et al. The PROPKD Score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(3):942-51.
33. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5(12):2048-56.
34. Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, de Sevaux RG, van Assen S, Leliveld AM, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):144-50.
35. Suwabe T, Araoka H, Ubara Y, Kikuchi K, Hazue R, Mise K, et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(7):1369-79.
36. Monville H, Wagner L, Dibo D, Soustelle L, Muyshondt C, Droupy S, et al. Sclérothérapie percutanée à l'éthanol des kystes rénaux symptomatiques : résultats à 4 ans. *Prog Urol*. 2014;24(6):353-8.
37. Akinci D, Turkbey B, Yilmaz R, Akpinar E, Ozmen MN, Akhan O. Percutaneous treatment of pyocystis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(5):926-30.
38. Kovacevic DO, Popic-Ramac J, Vidjak V. [Ultrasound-guided percutaneous sclerotherapy of simple renal cysts: primary success and procedure safety]. *Lijec Vjesn* 2015;137(11-12):364-6.
39. Oh J, Shin CI, Kim SY. Infected cyst in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: Analysis of computed tomographic and ultrasonographic imaging features. *PLoS One* 2018;13(12):e0207880.
40. Jouret F, Lhommel R, Devuyt O, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3746-51.
41. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyt O, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1644-50.
42. Neuville M, Hustinx R, Jacques J, Krzesinski JM, Jouret F. Diagnostic algorithm in the management of acute febrile abdomen in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One* 2016;11(8):e0161277.

43. Piccoli GB, Arena V, Consiglio V, Deagostini MC, Pelosi E, Douroukas A, et al. Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in ADPKD and "cystic" kidneys. a case series. *BMC Nephrol* 2011;12:48.
44. Bobot M, Ghez C, Gondouin B, Sallee M, Fournier PE, Burtey S, et al. Diagnostic performance of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(1):71-7.
45. Bleeker-Rovers CP, de Sevaux RG, van Hamersvelt HW, Corstens FH, Oyen WJ. Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(6):E18-21.
46. Bennett WM, Elzinga L, Pulliam JP, Rashad AL, Barry JM. Cyst fluid antibiotic concentrations in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1985;6(6):400-4.
47. Muther RS, Bennett WM. Cyst fluid antibiotic concentrations in polycystic kidney disease: differences between proximal and distal cysts. *Kidney Int* 1981;20(4):519-22.
48. Huseman R, Grady A, Welling D, Grantham J. Macropuncture study of polycystic disease in adult human kidneys. *Kidney Int* 1980;18(3):375-85.
49. Schwab S, Hinthorn D, Diederich D, Cuppage F, Grantham J. PH-dependent accumulation of clindamycin in a polycystic kidney. *Am J Kidney Dis* 1983;3(1):63-6.
50. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, Carr ME, Bennett WM. Ciprofloxacin activity in cyst fluid from polycystic kidneys. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(6):844-7.
51. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, Carr ME, Bennett WM. Trimethoprim-sulfamethoxazole in cyst fluid from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1987;32(6):884-8.
52. Ohkawa M, Motoi I, Hirano S, Okasho A, Hisazumi H. Biochemical and pharmacodynamic studies of simple renal cyst fluids in relation to infection. *Nephron* 1991;59(1):80-3.
53. Hamanoue S, Suwabe T, Ubara Y, Kikuchi K, Hazue R, Mise K, et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: penetration of meropenem into infected cysts. *BMC Nephrol* 2018;19(1):272.
54. Bonadio M, Marino O, Catania B, Giannotti P. Penetration of piperacillin into renal cysts. *Drugs Exp Clin Res* 1986;12(11):895-7.

55. Davison SN, Levin A, Moss AH, Jha V, Brown EA, Brennan F, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015;88(3):447-59.