



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 027/17

**INTÉRÊT DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CIBLÉE  
DANS LA PRÉVENTION DES PROSTATITES POST-BIOPSIE  
DE LA PROSTATE: ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISÉE  
( à propos de 80 cas )**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/01/2017

PAR

Mlle. KAAOUCH HANAE

Née le 01 Avril 1991 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Antibioprophylaxie ciblée - Biopsie de prostate - Prostatite

JURY

M. HACHIMI MOULAY AHMED.....	PRESIDENT
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. ALAMI MOHAMMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. ZAINOUN BRAHIM.....	} JUGES
Professeur agrégé de Radiologie	
M. AMMANI ABDELGHANI.....	
Professeur agrégé d'Urologie	

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ABP</b>	: Antibioprophylaxie
<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>AFU</b>	: Association française d'urologie
<b>ASAP</b>	: Atypic small acinar proliferation
<b>BP</b>	: Biopsie de la prostate
<b>BGN</b>	: Bacilles à gram négatif
<b>BLSE</b>	: Bétalactamases à spectre étendu
<b>CaP</b>	: Cancer de la prostate
<b>CBU</b>	: Cytobactériologie des urines
<b>CCAFU</b>	: Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
<b>CE</b>	: Comité européen
<b>C2G</b>	: Céphalosporine de deuxième génération
<b>C3G</b>	: Céphalosporine de troisième génération
<b>CLIN</b>	: Comité de lutte contre les infections nosocomiales
<b>CIAFU</b>	: Comité d'infectiologie de l'association française d'urologie
<b>CPP</b>	: Comité de pratiques professionnelles
<b>CRP</b>	: C reactive protein
<b>EAU</b>	: European association of urology
<b>E-BLSE</b>	: Entérobactéries productrices des bétalactamases à spectre étendu
<b>E.coli</b>	: Escherichia coli
<b>ECBU</b>	: Examen cytbactériologique des urines
<b>EGF</b>	: Epidermal growth factor
<b>EI</b>	: Endocardite infectieuse
<b>ESAC</b>	: Européene society of antimicrobial chemotherapy
<b>EVA</b>	: L'échelle visuelle analogique

<b>FQ</b>	: Fluoroquinolones
<b>HBP</b>	: Hypertrophie bénigne de la prostate
<b>IIEF</b>	: International index of erectile function
<b>IPSS</b>	: International prostate symptom score
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LH</b>	: Luteinizing Hormone
<b>LH-RH</b>	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
<b>MEOPA</b>	: Mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote
<b>PIN</b>	: Néoplasie intra épithéliale
<b>PSA</b>	: Prostate specific antigen
<b>RAU</b>	: Rétention aigue des urines
<b>RPM</b>	: Résidu post mictionnel
<b>TMP-SMX</b>	: Trimethoprim sulfamethoxazole
<b>TR</b>	: Toucher Rectal

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION–OBJECTIFS</b> .....	<b>6</b>
<b>RAPPEL ANATOMO–PHYSIOLOGIQUE</b> .....	<b>9</b>
1-Anatomie descriptive .....	10
2-Vascularisation .....	12
2.1-Vascularisation artérielle .....	12
2.2-Vascularisation veineuse .....	12
2.3-Innervation.....	12
2.4-Drainage lymphatique .....	14
3-Rapports.....	16
4-Structure.....	19
5-Physiologie .....	21
<b>REVUE DE LITTERATURE</b> .....	<b>23</b>
1-Biopsie de la prostate.....	24
1.1-Historique .....	24
1.2-Indications .....	26
1.3-Contre indications.....	28
1.4-Techniques .....	28
1.4.1-Biopsie transrectale échoguidée.....	28
1.4.2-Biopsie transpérinéale .....	43
1.4.3-Biopsie guidée par l'imagerie.....	46
1.5-Complications .....	51
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>60</b>
1-Type de l'étude.....	61
2-Lieu de l'étude .....	61
3-Durée de l'étude .....	61

4-Méthodologie.....	61
5-Echantillonnage .....	63
6-Recueil des données et analyse statistique .....	64
<b>RESULTATS.....</b>	<b>65</b>
1-Caractéristiques générales de la population étudiée .....	66
1.1-Répartition selon l'âge.....	66
1.2-Les antécédents .....	67
2-Les données cliniques .....	71
3-Les données paracliniques .....	74
4-L'incidence de la prostatite aigue après biopsie de prostate.....	80
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>81</b>
1-L'âge de réalisation des biopsies prostatiques .....	82
2-Les antécédents .....	82
3-L'étude clinique .....	83
4-Résultats anatomopathologiques .....	85
5-Les complications de la biopsie prostatique .....	87
6-L'antibioprophylaxie .....	89
7-La flore bactérienne incriminée .....	95
8-L'émergence de la résistance bactérienne .....	96
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>104</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>107</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>113</b>

# INTRODUCTION

## OBJECTIFS

Dans le cadre des biopsies de la prostate, la nécessité d'une antibioprophylaxie pouvait encore se discuter à l'époque où elles étaient réalisées par voie périnéale. L'arrivée en 1989 de la voie transrectale échoguidée et sa standardisation actuelle rendent aujourd'hui son administration indispensable. On observe cependant une large diversité des pratiques dans cette indication, et la conformité des prescriptions aux recommandations reste encore insuffisante.

Le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, en accord avec la conférence de consensus de la Société française d'anesthésie et réanimation, préconise une antibioprophylaxie de type fluoroquinolones en prise unique 1 heure avant la réalisation des biopsies, sauf si le patient présente des facteurs de risque tels qu'un diabète, une immunodépression, justifiant alors une prophylaxie prolongée de 7 jours [1, 2].

L'Association Européenne d'urologie recommande un traitement de moins de 72 heures par fluoroquinolones débuté 1 à 2 heures avant le geste. Le cotrimoxazole est une alternative. La place du métronidazole reste à définir, considérant les très rares cas d'infections à germes anaérobies [3].

L'Association américaine d'urologie recommande l'utilisation d'une fluoroquinolone en dose unique, quelle que soit la molécule utilisée (ciprofloxacine 500 mg, levofloxacine 500 mg ou ofloxacine 400 mg), 1 à 2 heures avant la réalisation des biopsies [4].

Ces recommandations ont pour but, tout en garantissant l'efficacité de cette pratique, de réduire le taux de complications infectieuses et de limiter l'émergence de bactéries résistantes. D'autant plus que les infections nosocomiales et l'antibioprophylaxie sont devenues actuellement un problème majeur de santé publique, notamment en urologie.



Bien que l'antibioprophylaxie avec les fluoroquinolones est couramment utilisée, il est évident que le taux d'infection après la biopsie prostatique est en augmentation, ce qui semble être dû à une augmentation de la prévalence de la résistance de la flore rectale à la ciprofloxacine.

L'*Escherichia coli* est l'agent pathogène le plus incriminé dans les prostatites aiguës, et qui est de plus en plus résistant aux fluoroquinolones, d'où l'idée, avancée par certains auteurs d'un ciblage de l'antibioprophylaxie utilisée en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques réalisés en avant biopsie, pour espérer réduire l'incidence et la gravité de ces infections.

Par ailleurs, la réalisation des prélèvements bactériologiques (ECBU et/ou la coproculture par écouvillonnage rectal) avant la biopsie, permettrait la recherche des facteurs de risque de résistance, notamment aux fluoroquinolones et d'adapter dans ce cas les prescriptions, et aussi d'identifier les situations à risque d'échec d'une antibioprophylaxie.

Nous présentons les résultats d'une étude prospective randomisée, comparant l'efficacité d'une antibioprophylaxie ciblée à celle d'une antibioprophylaxie classique aux fluoroquinolones, dans la prévention des prostatites aiguës, après biopsie de la prostate dans le cadre du dépistage individuel du cancer de la prostate (CaP). Cette étude a été réalisée dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Les objectifs secondaires de notre étude seraient une étude de l'écosystème bactérien rectal chez l'homme marocain et l'évaluation du taux de résistance d'*Escherichia coli* et des Bétalactamases à spectre étendu aux quinolones, qui est un paramètre important dans le choix des antibiotiques en urologie.

# RAPPEL

# ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

## **1-Anatomie descriptive:**

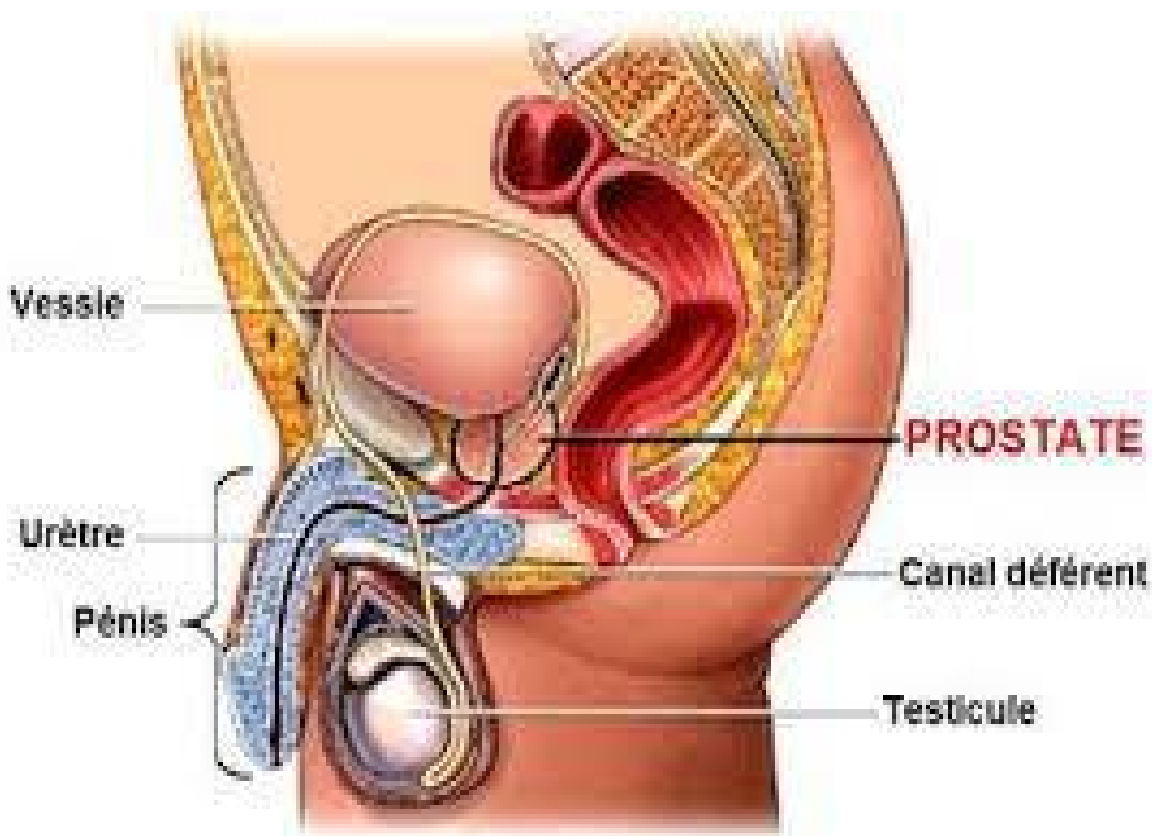
La prostate est une glande exocrine de l'appareil génital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires, ce qui lui confère plusieurs fonctions. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction [5].

C'est un organe impair et médian, situé sous la vessie, en avant du rectum et entourant la portion initiale de l'urètre. Elle est contenue dans une loge fibreuse ou loge prostatique. Elle a la forme d'une châtaigne d'environ 3 cm de hauteur et 4 cm de large, pour un poids de 15 à 20 g chez l'homme jeune [5, 6].

La prostate est d'abord l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié de l'urètre, qui assure en grande partie la continence urinaire. Elle contribue ainsi indirectement au cycle miction-contenance par sa composante musculaire lisse [6].

Avec les vésicules séminales, glandes accessoires situées à proximité, elle joue un rôle essentiel dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique. Lors de l'éjaculation, c'est au niveau de l'urètre prostatique que se mélangent le liquide séminal produit par les vésicules séminales et les spermatozoïdes provenant des testicules via les canaux déférents [6, 7].

Enfin, la prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux impliqués dans le mécanisme d'éjaculation (nerfs caverneux et spongieux, artères pudendales accessoires et plexus veineux de Santorini) et dotée de cellules musculaires lisses participant en association avec les fibres musculaires des canaux déférents, des vésicules séminales, du canal de l'urètre et du périnée, à produire l'éjaculation [6, 7].



**Figure 1 :** Coupe sagittale du pelvis de l'homme :  
Situation et rapports de la prostate [6].

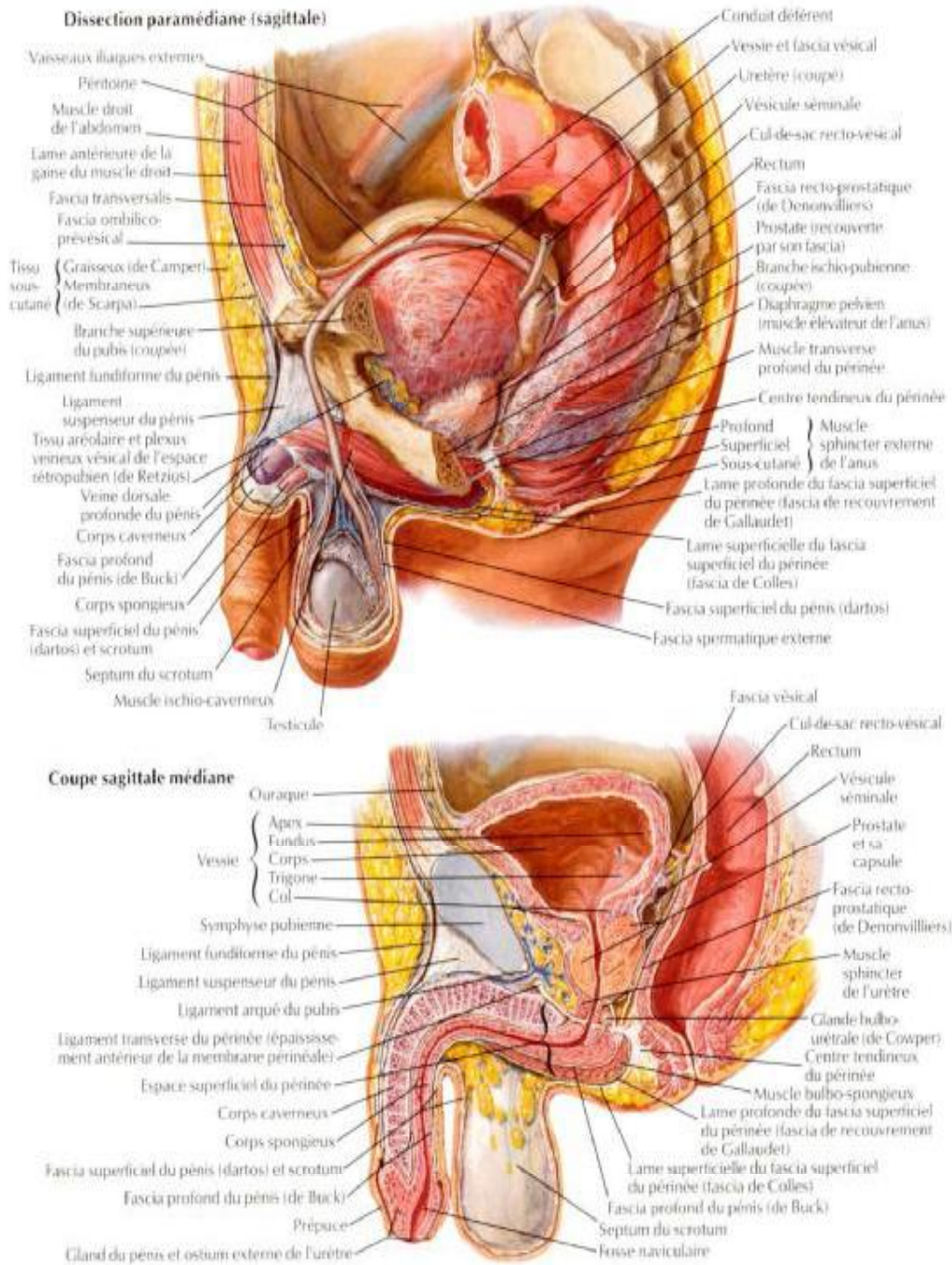


Figure 2 : Anatomie de la prostate [7].

## **2-Vascularisation:**

### **2.1-Vascularisation artérielle :**

La vascularisation artérielle de la prostate est variable, mais généralement assurée par l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure.

Celle-ci donne des branches capsulaires antérieures et postérieures qui vascularisent la prostate périphérique et des branches urétrales qui vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale.

Il peut également y avoir de façon inconstante une vascularisation de la prostate par des branches collatérales de l'artère pudendale interne.

Lors d'hypertrophie ou de CaP, la néo vascularisation peut entraîner une vascularisation par l'artère mésentérique inférieure par sa branche rectale supérieure [8].

### **2.2-Vascularisation veineuse :**

Le drainage veineux de la prostate est assuré par les veines iliaques internes par l'intermédiaire du plexus de Santorini [10].

### **2.3-Innervation :**

La prostate est un organe richement innervé, par des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur, par les racines sacrées S2, S3 et S4.

Il reçoit son innervation du système autonome à la fois parasympathique (Cholinergique) et sympathique (non adrénérique) :

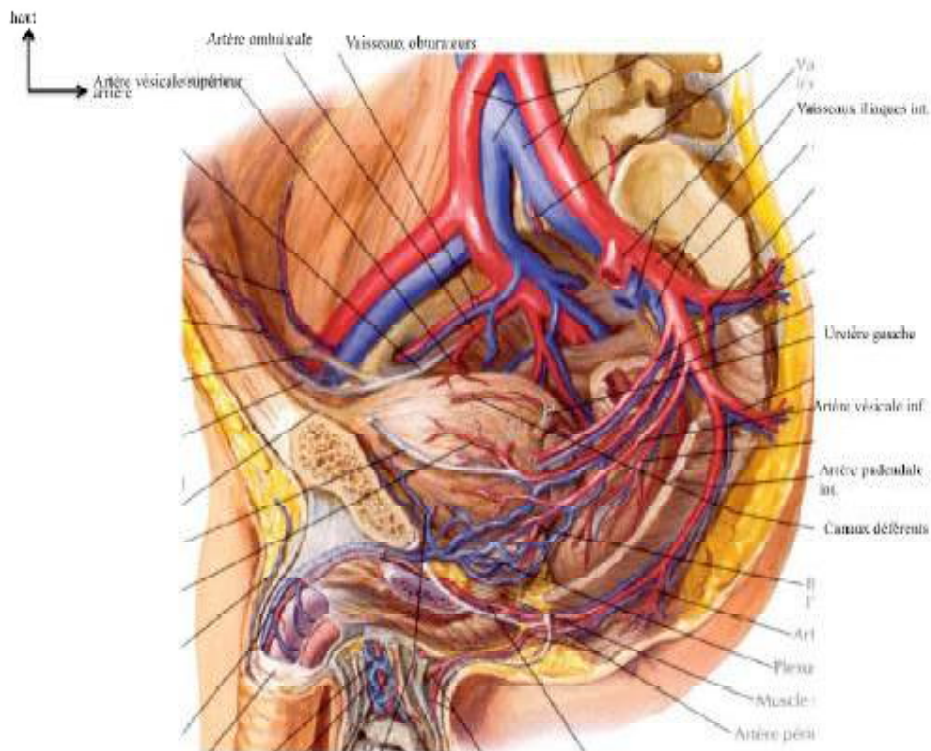
- ✓ Le parasympathique innerve le muscle lisse de la capsule et le stroma vasculaire.

- ✓ Cette innervation joue un rôle important dans la fonction sécrétoire de l'épithélium prostatique.
- ✓ Le système sympathique contrôle les fibres musculaires qui sont responsables de l'occlusion du col vésical au cours de l'orgasme et de l'éjaculation [10].

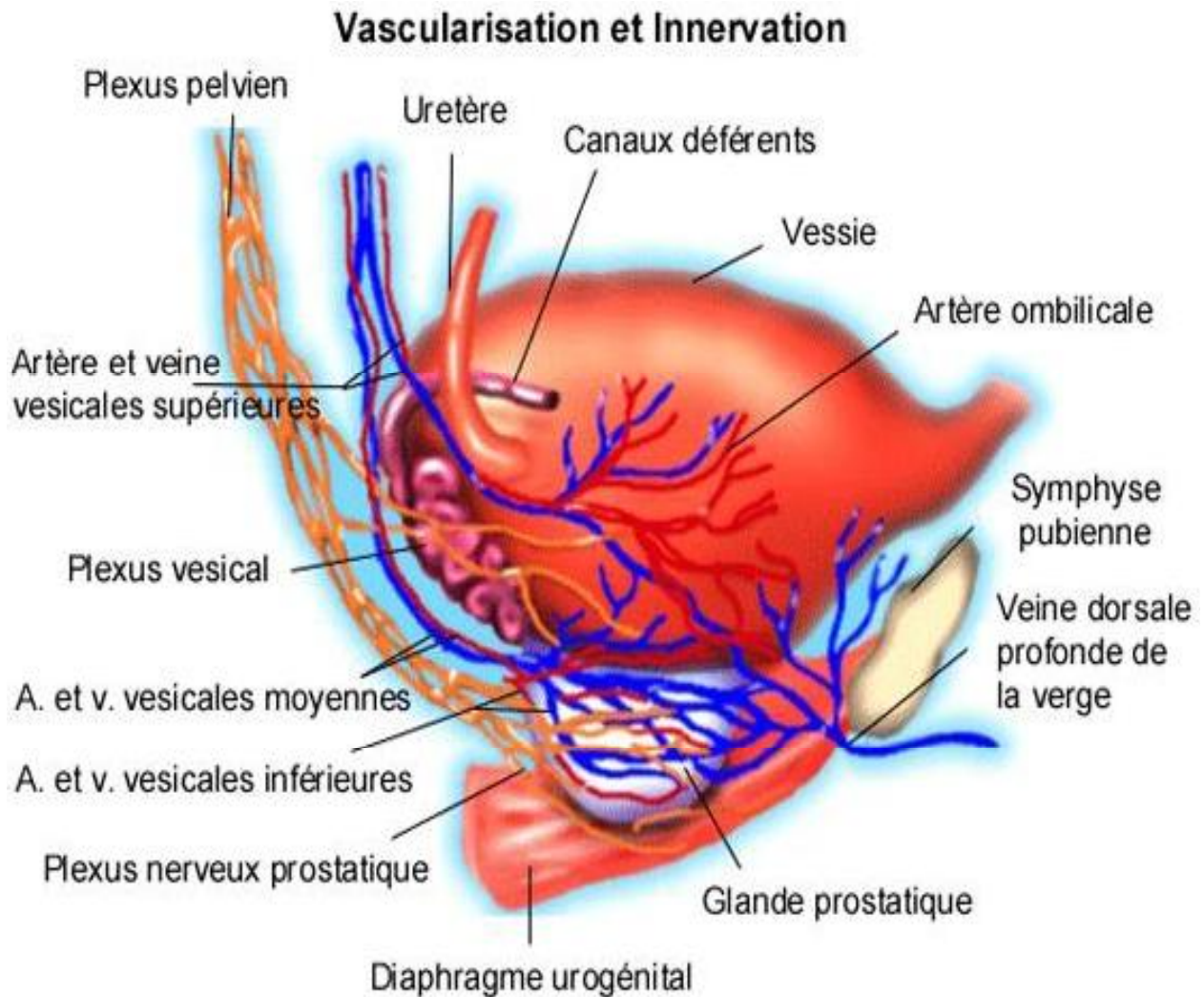
## 2.4-Drainage lymphatique :

Accompagnant les vaisseaux, Ils se drainent dans 4 groupes ganglionnaires :

- Ganglions prévésicaux : face antérieure.
- Ganglions iliaques externes : pour la base et la partie haute de la face postérieure.
- Ganglions iliaques internes : faces antérieures et latérales.
- Ganglions sacrés latéraux et du promontoire : face postérieure [12].



**Figure 3:** Coupe sagittale paramédiane gauche, vue latérale [9].



**Figure 4 :** Vascularisation et innervation de la prostate (Reconstruction en 3D selon Debré) [11].



### 3-Rapports :

#### ✓ Rapports intrinsèques :

La prostate contient l'urètre prostatique, qui est entouré d'un sphincter lisse, au niveau de la base de la prostate.

A sa partie moyenne, l'urètre présente une saillie dorsale, le veru montanum (oucolliculus séminal) au centre duquel s'ouvre l'utricule prostatique qui est borgne, avec dechaque cotés, les orifices des canaux éjaculateurs qui traversent obliquement la prostate.

A sa partie distale, juste sous la prostate, l'urètre est entouré d'un sphincter strié, volontaire, qui permet la continence urinaire [13].

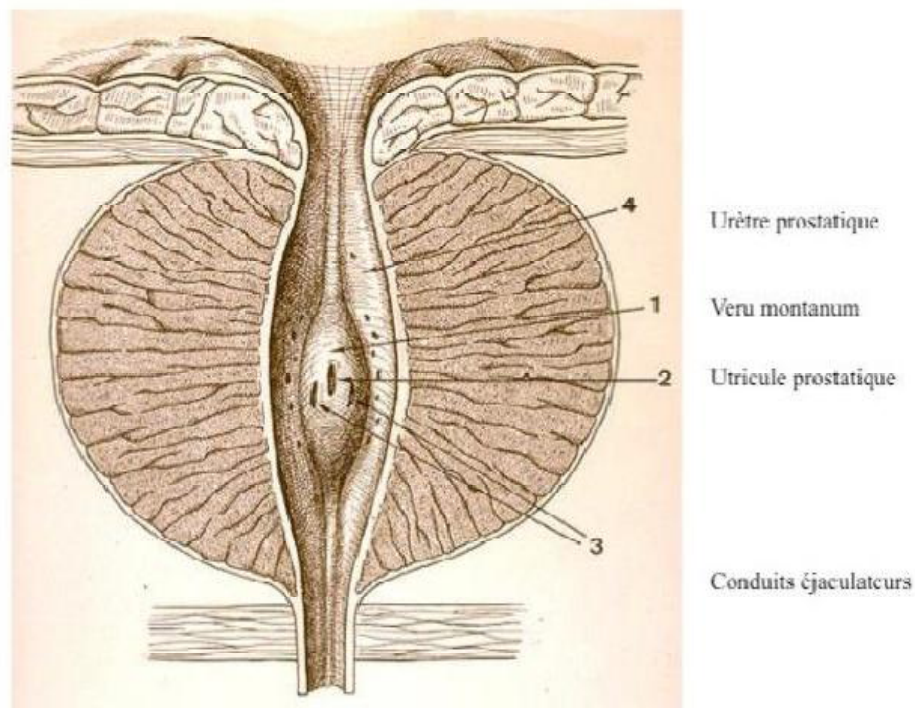


Figure5: Coupe frontale de la prostate [13].

✓ **Rapports extrinsèques:**

La prostate entre en rapport :

\* **en ventral**, avec la région rétro pubienne qui contient d'important plexus veineux vésical (plexus de SANTORINI) et de la graisse pré prostatique, les ligaments puboprostatiques, et la symphyse pubienne en avant.

\* **en latéral**, avec les pédicules vasculo nerveux génito-vésicaux, et les releveurs de l'anus en bas, latéralement.

\* **en dorsal**, avec le rectum par l'intermédiaire du fascia de DENONVILLIERS

\* **en cranial et ventral**, avec la vessie.

\* **en cranial et dorsal**, avec l'aponévrose prostato-péritonéale de DENONVILLIERS qui se dédouble pour engainer : les vésicules séminales et les canaux déférents. Les uretères et à l'angle postéro supérieur de la base, arrive les pédicules vésico prostatiques.

\* **en caudal**, entouré par le sphincter strié, elle répond :

\* en avant à la symphyse pubienne (et le ligament transverse du pelvis).

\* en bas à l'urètre membraneux et au corps spongieux

\* en arrière au coude du rectum et au bulbe du corps spongieux.

La glande est entourée par une capsule fibro-musculaire [13].

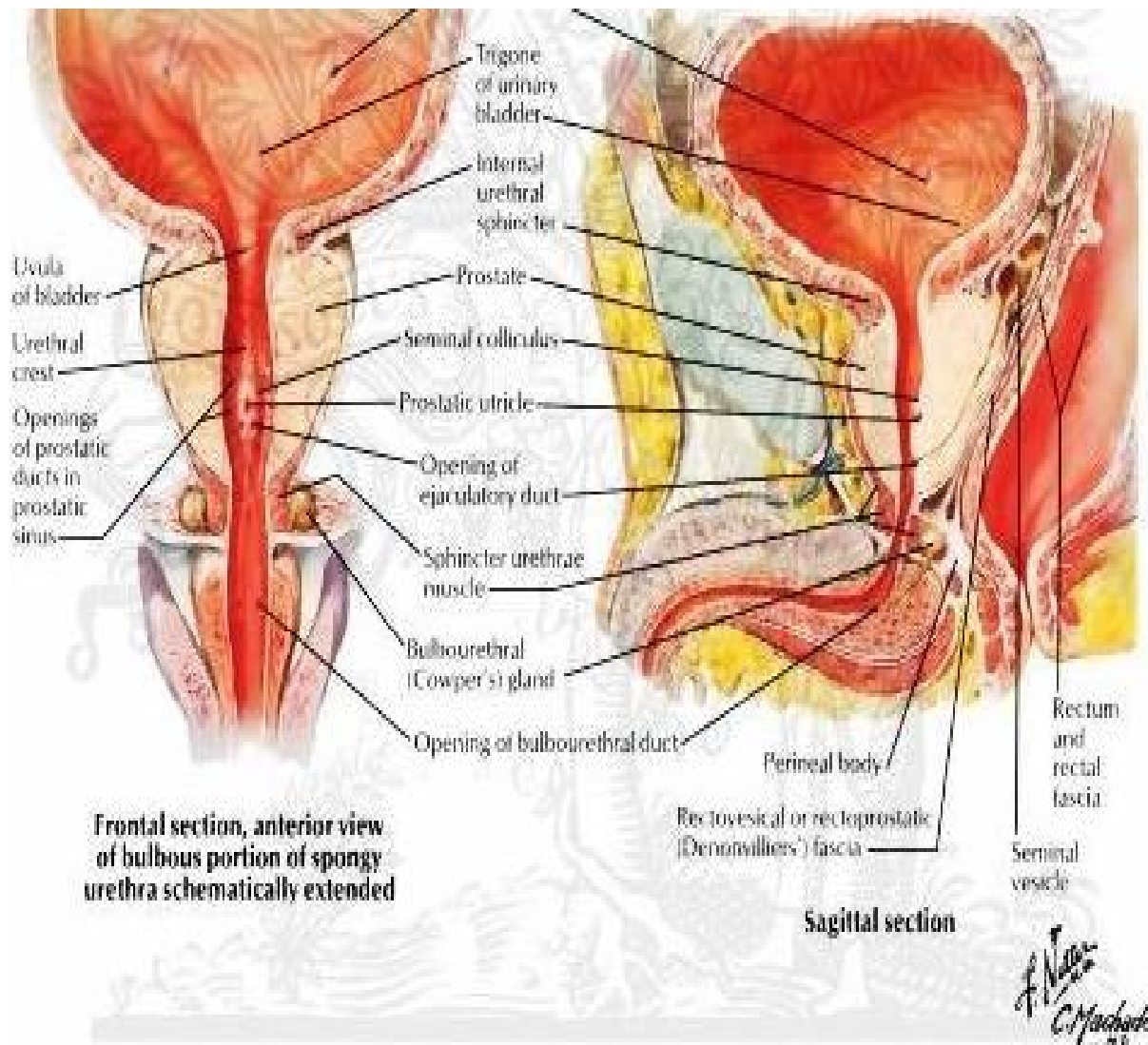


Figure 6: Rapports de la prostate selon Netters [14].

## **4-Structure :**

La prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire. Elle est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène [6].

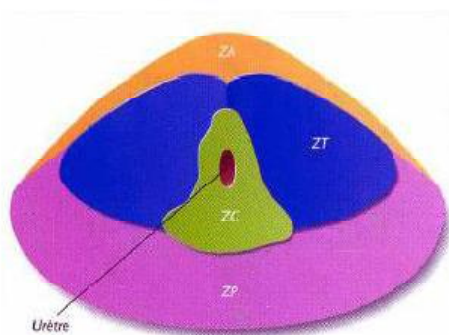
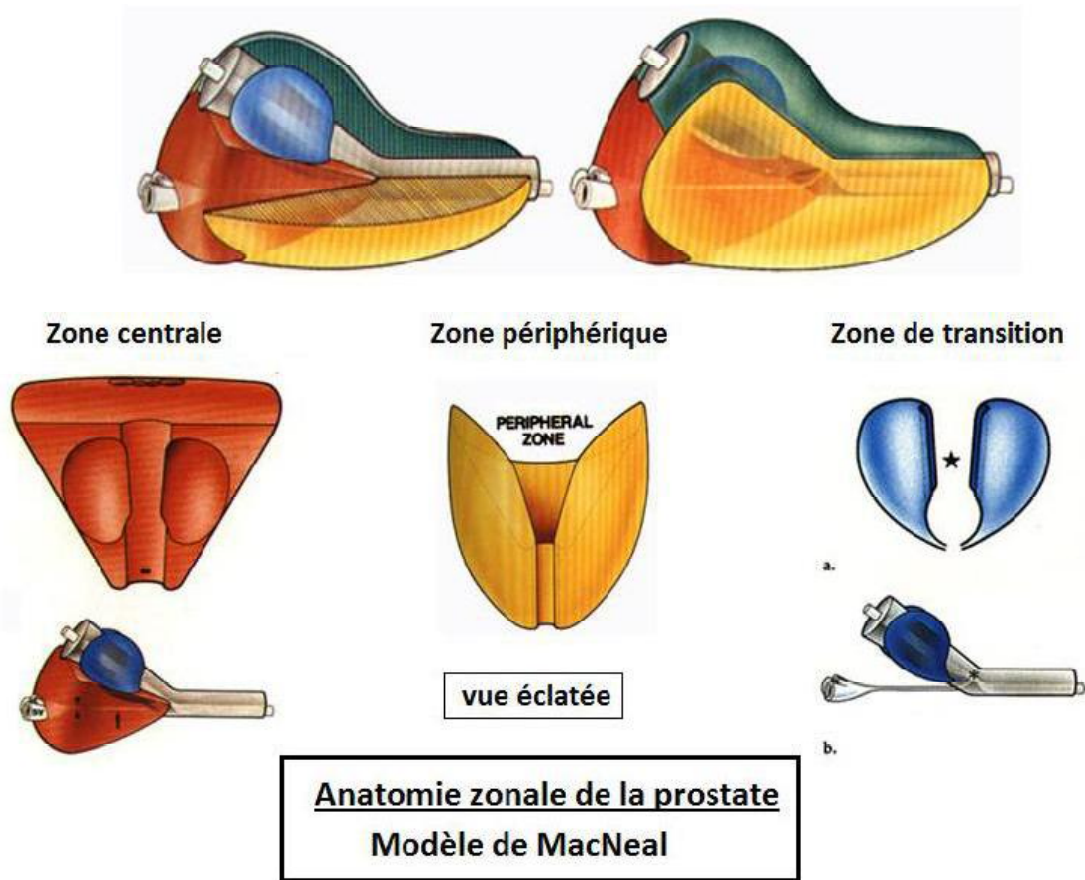
Le modèle anatomique actuellement reconnu est celui proposé par Mc Neal et al. en 1968, établissant une anatomie zonale de la prostate (Figure 7). Il remplace le modèle lobaire décrit en 1915 par Lowsley et al [6].

La prostate est divisée en 4 zones :

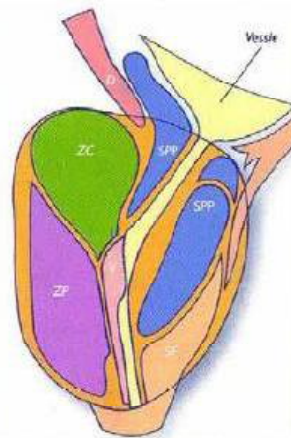
- la zone de transition : elle représente 5% de la masse glandulaire prostatique. Elle est constituée de 2 lobes entourant l'urètre prostatique proximal.
- La zone centrale : elle constitue 25% de la masse glandulaire prostatique. Elle est située en arrière de la zone de transition et entoure les canaux éjaculateurs.
- La zone périphérique : elle forme 70% de la masse glandulaire prostatique et entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue une petite partie de la base prostatique mais l'intégralité de l'apex prostatique.
- Le stroma fibro-musculaire: constitue la dernière zone. Il est situé en avant de l'urètre prostatique et est complètement dépourvu de tissu glandulaire (Par conséquent, elle ne donne jamais de cancer).

Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique).

La classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones d'origine embryologique différente, et prend donc en compte la susceptibilité des différentes zones au développement de certaines pathologies. Ainsi, l'hyperplasie bénigne de la prostate concernera principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate se développeront à partir de la zone périphérique dérivée du sinus urogénital [6].



**coupe transversale (frontale)**



**coupe sagittale**

ZP : Zone Périphérique  
 ZT : Zone de Transition  
 ZC : Zone Centrale  
 ZA : Tissu fibromusculaire antérieur  
 Tissu péri-urétral

**Figure7: Anatomie zonale de la prostate:modèle de MacNeal [6].**

## **5-Physiologie de la prostate :**

La prostate est une glande essentielle au fonctionnement de l'appareil urogénital masculin, elle est située au carrefour des voies génitales et urinaires.

Le rôle de la prostate est double; elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction. Elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone).

Ce double rôle de la prostate se retrouve en pathologie, où les maladies prostatiques impliquent un retentissement à la fois urinaire et génital [16].

### **✓ Secrétions prostatiques :**

Le fluide prostatique représente la première partie de l'éjaculat, il se présente sous la forme d'un fluide d'aspect laiteux et légèrement acide (PH à 6,5). Ses principaux constituants sont : Phosphatase acide prostatique (PAP), Antigène spécifique de la prostate (PSA) et ses dérivés, des facteurs de croissance (EGF) et la Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94) [16].

### **✓ Prostate et infection :**

En cas de présence de germes dans l'urètre bulbaire, le risque d'infection prostatique est très important. En effet, au cours de la miction, il existe un flux d'urine très turbulent au niveau de l'urètre prostatique permettant une remontée des germes éventuellement présents dans l'urètre bulbaire.

L'éjaculation est la meilleure prévention de ce reflux intracanalair prostatique. Le liquide séminal jouerait un rôle important au travers de plusieurs des composants du fluide prostatique notamment ; les immunoglobulines G, A et M, la spermine, la spermidine, le lysozyme et enfin, le zinc qui est le facteur antibactérien principal du liquide prostatique [16].

### **✓ Prostate et miction :**

Le rôle de la prostate dans la miction a pu être considéré comme accessoire [16].

✓ **Prostate et fertilité :**

Le liquide prostatique n'est pas indispensable à la fertilité. Mais il joue un rôle complémentaire en modifiant le pH trop basique des sécrétions séminales qui nuit à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de la viscosité et en favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique qui s'exprime aussi au niveau de la glaire cervicale pour favoriser la pénétration des spermatozoïdes [16].

✓ **Prostate et hormones :**

La croissance prostatique est essentiellement dépendante de la testostérone biodisponible plasmatique [16, 17].

Ø **Les androgènes :**

La sécrétion hypothalamique de LH-RH permet la libération de LH par l'hypophyse, qui stimule la production de testostérone au niveau des testicules.

Ø **Les œstrogènes :**

Il existe des récepteurs inconstants, spécifiques aux œstrogènes dans la prostate.

Ø **Les facteurs de croissance :**

La croissance et les sécrétions prostatiques dépendent également des facteurs de croissance autocrines dont plusieurs ont été mis en évidence. Les récepteurs au principal d'entre eux : « Epidermal growth factor » prostatique (EGF), sont plus nombreux dans la zone de transition.

Les facteurs de croissance sont sous la dépendance des hormones stéroïdes qui favorisent leur synthèse, mais également la synthèse de leurs récepteurs. Si on les trouve en très faible quantité dans la prostate normale, leur concentration augmente beaucoup dans l'HBP ou le cancer.

# REVUE

# DE LA LITTÉRATURE



## **1 – Biopsie de la prostate :**

### **1.1 – Historique :**

Les biopsies prostatiques (BP) ont été longtemps digitoguidées par voie transpérinéale ou transrectale sous anesthésie locale. Une seule biopsie était pratiquée, mesurant parfois 2mm de diamètre. Cet examen, souvent douloureux, ne pouvait que rarement se répéter, il n'était pratiqué que sur des nodules largement palpables au doigt et souvent des prostatites de consistance pierreuse.

L'avènement du PSA et le nombre croissant de cancers détectés sans anomalies au toucher rectal ont amené à développer des techniques de biopsies sous contrôle échographique par voie périnéale mais surtout par voie transrectale, moins douloureuse [19, 20].

En 1981, HOLM [21] a proposé de guider l'aiguille grâce à l'utilisation de l'échographie endorectale, la ponction étant réalisée par voie périnéale. Cette technique était cependant encore imprécise, surtout pour les petites tumeurs, du fait de l'éloignement de l'aiguille et de la sonde [21].

En 1989 HODGE [22] a proposé la technique transrectale actuelle. Il a réalisé des biopsies échoguidées transrectales systématisées chez 43 patients ayant déjà eu des BP négatives dirigées au doigt. Les biopsies échoguidées ont permis de mettre en évidence chez 53% de ces patients un CaP. La sensibilité des biopsies échoguidées apparaît donc comme plus importante que celle des biopsies digitoguidées. La technique de HODGE consistait en l'orientation de l'aiguille vers un total de six sites anatomiques (l'apex, partie médiane et la base de chaque lobe, parasagittalement) en plus de toute région hypoéchogène notée à l'échographie transrectale. Cette technique qui est devenue depuis, la référence standard, est connue sous le nom de la technique de biopsie prostatique systématisée en sextant [23].

Depuis l'introduction des biopsies systématisées pour le diagnostic du cancer de la prostate [24], de nombreuses études ont été réalisées pour établir le schéma de biopsie idéal (nombre et sites des prélèvements) mais aucun consensus vrai n'a été obtenu. Cela est dû, d'une part, à la grande hétérogénéité des populations et des protocoles étudiés et, d'autre part, à la variabilité anatomique interindividuelle des patients et la variabilité intra- et interobservateur dans le placement (positionnement) des biopsies.

Par ailleurs, la vraie sensibilité et spécificité des différents schémas proposés pour le diagnostic du CaP ne peuvent être établies en raison de l'absence d'un test de référence pouvant remplacer l'analyse histologique de la prostate incluse dans sa totalité. Malgré cette absence de consensus, le schéma standard accepté et largement utilisé est passé de six à dix à 12 biopsies postérieures réalisées par voie transrectale échoguidée.

La biopsie prostatique est un acte invasif et potentiellement responsable des effets indésirables, dont le plus redoutable est la survenue d'une prostatite aiguë avec septicémie. La morbidité globale rapportée est comprise entre 3 et 23 %. La mortalité n'est pas nulle mais est exceptionnelle [25] et reste le plus souvent liée à une prise en charge retardée ou non adaptée (étude assurantielle des situations à risque).

En 2006, une enquête de pratique sur les modalités de réalisation des biopsies prostatiques par les urologues français a été réalisée par le comité d'infectiologie (CIAFU) et de cancérologie (CCAFU) de l'Association française d'urologie. Les principaux points de cette enquête ont été la prévention des risques infectieux et hémorragiques, les modalités de la réalisation des biopsies et les conditions d'annonce des résultats. Suite à cette enquête, une actualisation des recommandations a été demandée par le comité des pratiques professionnelles (CPP) et le conseil scientifique de l'association française d'urologie.

## **1.2-Indications :**

### **▼ Indications absolues :**

Toute augmentation du PSA supérieur à 4 ng/ml et/ou toute anomalie au toucher rectal doivent conduire le praticien à proposer des biopsies de la prostate. Dans certains cas, le taux de PSA peut être interprété en fonction de l'âge du patient et une valeur de 3 ng/ml peut servir de référence chez les patients à partir de 45 ans ayant un risque familial de CaP ou chez les patients d'origine afro-antillaise, selon les recommandations sur le dépistage du CaP [26].

Toute anomalie au toucher rectal reste une indication absolue à la réalisation de biopsies prostatiques: si le PSA est supérieur à 4 ng/ml, les biopsies seront indiquées de toute façon, quelque soit l'aspect de la prostate au toucher rectal. Pour les patients ayant un PSA inférieur à 4 ng/ml et anomalie au toucher rectal, il a été démontré qu'un cancer peut être diagnostiqué dans 14 à 30% des cas [27].

La présence de lésion préneoplasique (PIN) ou de lésion atypique de type ASAP (atypic small acinar proliferation) constitue une indication à rebiopsier le patient : entre 27 et 79% des patients ayant une lésion de PIN sur une série de biopsies prostatiques vont développer un CaP [28, 29]. En cas de lésion ASAP, le taux de re-biopsies positives est d'environ 50% [30, 31].

### **▼ Indications relatives:**

#### **PSA interprété en fonction de l'âge :**

Le PSA peut être interprété en fonction de l'âge du patient permettant d'améliorer la sensibilité et la spécificité de cette méthode de détection : Oesterling avait proposé le schéma suivant : entre 40 et 49 ans, le PSA doit être inférieur à 2,5 ng/ml, entre 50 et 59 ans, PSA inférieur à 3,5 ng/ml, entre 60 et 69 ans, PSA inférieur à 4,5 ng/ml et entre 70 et 79 ans, PSA inférieur à 6,5 ng/ml [32].

#### ▼ Rapport PSA libre sur total :

Le PSA présent dans le sérum peut se lier à plusieurs molécules telles que l'alpha1antichymotrypsine. Les méthodes immunologiques permettent de détecter les formes libres de PSA dans le sérum et les formes liées aux macromolécules. Un rapport du PSA libre sur le PSA total bas est plus particulièrement observé chez les patients ayant un CaP alors qu'un ratio élevé, supérieur à 25%, est plus en faveur d'un adénome de la prostate [33].

Catalona et al ont démontré que pour maintenir une spécificité de 95% du taux de détection, le seuil de 20% doit être appliqué pour les patients entre 50 et 59 ans et 26% pour les patients entre 60 et 69 ans [34].

#### ▼ Vélocité du PSA :

En 1992, Carter et al ont introduit la notion de vélocité du PSA qui a tendance à augmenter de 0,75 ng/ml/an chez les patients ayant un cancer de la prostate [35]. Cette valeur semble particulièrement intéressante pour les patients ayant un PSA inférieur à 4 ng/ml [36].

#### ▼ PSA densité :

La densité du PSA se calcule par le rapport entre le PSA total et le volume prostatique mesuré par échographie. L'utilisation de ce ratio permettrait de limiter le nombre d'indication de biopsies de la prostate: un PSA densité normal chez les patients ayant un PSA total entre 4 et 10 ng/ml devrait être inférieur à 0,15 [37]. Cette notion est très controversée par le manque de fiabilité de l'évaluation du volume prostatique par échographie. Son utilisation en pratique est très peu répandue.

#### ▼ Biopsies après traitement local :

Dans certains cas, des biopsies de la prostate sont proposées en cas de récurrence biologique après un traitement local (radiothérapie ou suspicion de récurrence locale après prostatectomie radicale).

### **1.3-Contre indications [38]:**

Il existe peu de contre-indications à la biopsie prostatique et sont souvent relatives. Une infection urinaire est systématiquement dépistée (bandelette urinaire, cyto bactériologie urinaire) et traitée. Après une prostatite aigue, il est prudent de réaliser la biopsie au nadir du PSA, avec un toucher rectal, une vitesse de sédimentation et une CBU normalisée. Une sténose rectale serrée nécessite le plus souvent une biopsie sous anesthésie générale après dilatation anale.

En cas d'amputation abdominopérinéale, la biopsie peut être réalisée par voie périnéale sous guidage échographique ou tomодensitométrique après anesthésie locale du périnée.

### **1.4-Techniques:**

#### **1.4.1-La biopsie transrectale échoguidée :**

##### **✓ Historique [39]**

Le diagnostic du CaP a évolué depuis 1963, date à laquelle TAKAHASCHI et al. étaient les premiers à utiliser l'échographie transrectale pour explorer la prostate. Depuis lors, la technique de biopsie prostatique s'est améliorée réduisant du même coup le nombre de complications telles les infections, la gêne et la douleur secondaire.

En 1981, HOLM et al. avaient rapporté la technique de biopsie transpérinéale échoguidée de la prostate. Cette technique était cependant encore imprécise, surtout pour les petites tumeurs du fait de l'éloignement de l'aiguille et de la sonde. En 1990, TORP-PEDERSON et al. avaient présenté les résultats de la biopsie prostatique échoguidée transrectale utilisant une aiguille 18 gauge chargée dans un dispositif automatique de biopsie et rendant ainsi la biopsie plus confortable pour le patient et pour le chirurgien [39].

L'arrivée de l'échographie a révolutionné la biopsie : le guidage n'était plus approximatif par la toucher, mais on voyait enfin la prostate et les zones qui étaient réellement prélevées.

Le standard actuel est donc la biopsie échoguidée par voie transrectale.

La voie transpérinéale est une alternative à la voie transrectale, en cas d'impossibilité d'accéder au canal anal (sténose anale, amputation anorectale...). L'anesthésie dans ce cas doit être générale ou locorégionale.

La biopsie de prostate se fait dans le cadre de soins externes. Lorsque l'état du patient nécessite une surveillance plus intensive, une hospitalisation ambulatoire peut être nécessaire, rarement une hospitalisation complète [44].

▼ **Modalités de réalisation de la biopsie:**

• **Préparation du patient :**

Avant la réalisation du geste, il est fondamental de donner au patient une information claire concernant l'indication de la biopsie, les complications possibles et les éventuelles alternatives [40]. Il est souhaitable d'interrompre provisoirement la prise d'anticoagulants et d'antiagrégant plaquettaire. La prise d'aspirine n'augmentait pas significativement le saignement.

• **Préparation rectale [41] :**

Un lavement rectal le matin de la biopsie ou 3 heures avant est suggère. Il semble réduire le risque infectieux de la biopsie tout en améliorant la qualité de l'image échographique. Néanmoins, certains auteurs ont démontré l'absence de bénéfice apporté par ce lavement. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol ou d'un suppositoire type Eductyl reste optionnelle.

• **L'antibioprophylaxie [42, 43]:**

Les différents comités d'experts s'accordent sur la nécessité d'administrer une antibioprophylaxie. Les fluoroquinolones s'accompagnent d'une excellente

pénétration intra prostatique qui conduit à des concentrations tissulaires élevées. Les fluoroquinolones (ofloxacine 400mg ou ciprofloxacine 500mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale une à deux heures avant le geste. Toutes les études prospectives et randomisées comparant les durées d'administrations ne montrent pas de diminution des complications infectieuses en cas de traitement prolongé.

Sauf en cas de risque infectieux (immunodépression, antécédent de prostatite) qu'il faut la prolonger de 5 à 7 jours.

La proportion de germes fluoroquinolones-résistants et multi résistants est croissante depuis plusieurs années, du fait qu'il existe une relation entre la sensibilité des germes aux quinolones et l'élargissement de leur prescription. Les facteurs de risque de résistance sont à rechercher chez chaque patient et leur identification doit faire craindre un échec de l'antibioprophylaxie. Il n'existe dans ces cas aucune recommandation particulière. Quoiqu'il en soit, les alternatives aux fluoroquinolones doivent être discutées localement en fonction de l'écologie bactérienne hospitalière.

- **Le matériel [44]:**

Pour réaliser une biopsie prostatique, on utilise une sonde d'échographie, un guide qui sera clippé sur la sonde et une aiguille à biopsie.

- **La sonde d'échographie**

Il faut utiliser une sonde endorectale de 7 à 10MHz, ce qui permet d'avoir des images d'une grande finesse.

La biopsie de prostate n'est pas un geste stérile: le rectum est toujours septique. Le but n'est donc pas de faire un geste parfaitement aseptique, ce qui est illusoire, mais de limiter les conséquences septiques par la préparation du patient

(lavement éventuel, antibiopropylaxie) et d'éviter une chaîne de contamination en traitant le matériel.

Idéalement, il faudrait une sonde d'échographie stérile. Malheureusement, ce matériel n'est pas autoclavable. Il faut donc se contenter d'une désinfection.

La sonde doit, entre chaque biopsie, subir au minimum un processus de désinfection de niveau intermédiaire (bactéricide, virucide et fongicide).

Cependant, les désinfectants utilisés actuellement (acide peracétique) sont extrêmement agressifs pour le matériel et vont rapidement endommager la sonde.

C'est pourquoi Le Haut Conseil en Santé publique a proposé, en alternative, l'utilisation d'une gaine de protection et en a précisé les conditions très strictes d'utilisation. On peut dans ce cas, entre chaque biopsie, se contenter d'une désinfection de la sonde de bas niveau sous réserve :

- d'utiliser une gaine adaptée (marquage Communauté européenne [CE]) ;
- de vérifier en fin de procédure que la gaine est intacte, selon la procédure décrite dans les recommandations.

Une traçabilité des procédures de désinfection ou d'utilisation d'une gaine de protection doit exister dans le dossier.

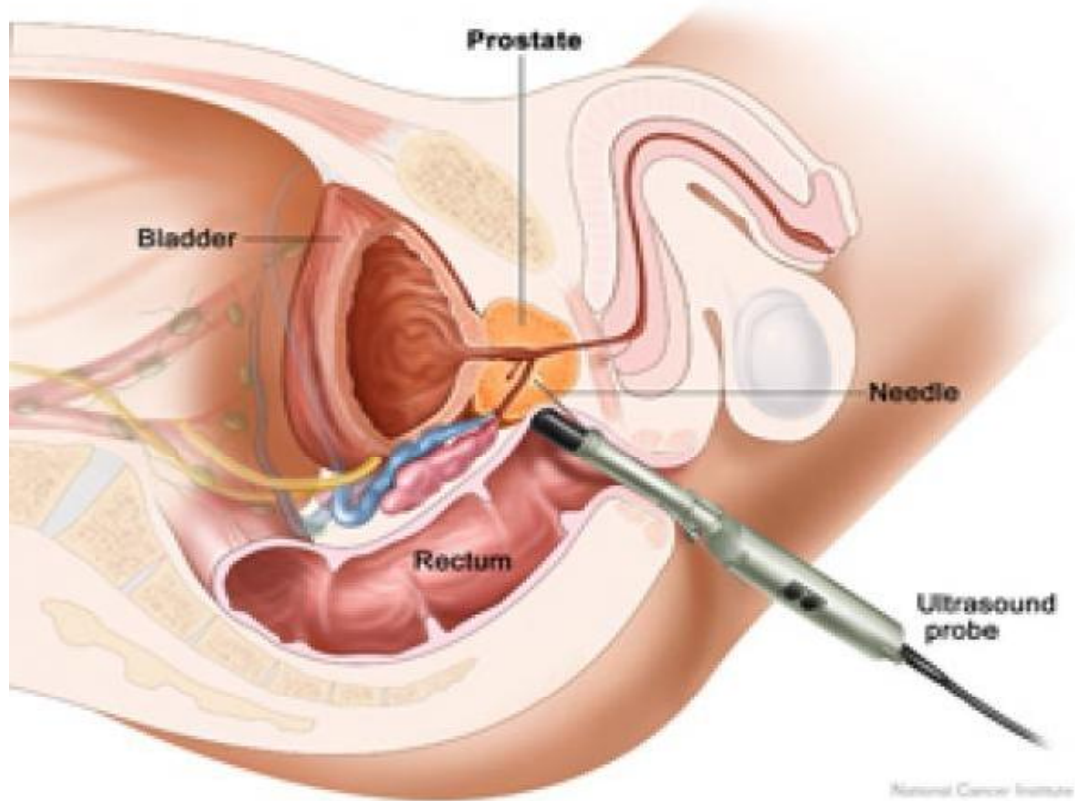
- **Le guide à biopsie**

Le guide à biopsie doit être placé à l'extérieur de la gaine. Il doit être à usage unique ou stérilisé.

- **Aiguille à biopsie**

L'aiguille de ponction de 18 Gauge doit être à usage unique. Elle est manipulée à l'aide d'un boîtier à déclenchement automatique. Un système de guillotine permet un prélèvement de 17mm de longueur en une fraction de seconde.





**Figure8:** Biopsie transrectale échoguidée [44].

- **Installation du patient [44].**

Avant l'installation et le début du geste, il est essentiel d'avoir vérifié le dossier: identité du patient, absence de contre-indication (infectieuse ou hémorragique) préparation du patient (antibioprophylaxie et lavement éventuel). Les sources d'erreur sont nombreuses.

On peut alors installer le patient, indifféremment en décubitus latéral ou en décubitus dorsal, selon les habitudes du chirurgien. L'examen commence par un toucher rectal, permettant de bien explorer la glande, sa consistance, l'existence d'une induration éventuelle.

Puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection adaptée (marquage CE) et lubrifiée est introduite par voie transrectale.

L'échographie prostatique endorectale va permettre une analyse complète de la glande (dimensions, échostructure et anomalies des contours).

Un système de guidage visible sur l'écran permet des biopsies précises dans les zones sélectionnées. Les biopsies peuvent être réalisées, indifféremment en coupes transversales ou sagittales.

On peut parfois repérer un noyau hypoéchogène évocateur, mais le plus souvent on ne voit pas de zone anormale (le tissu cancéreux est presque toujours isoéchogène par rapport au reste de la prostate, rendant invisible une éventuelle lésion).

C'est pourquoi la biopsie systématisée en sextant s'est développée.

Aujourd'hui, la biopsie réalise une véritable cartographie de la prostate en prélevant 12 carottes (six dans chaque lobe) et parfois plus.



**Figure 9** : Différents outils de biopsie de prostate: sonde échographique, guide à biopsie, pince monopty 18G, aiguille de Chiba 22G pour anesthésie locale, cassettes pour carottes biopsiques, et flacon pour liquide de fixation (Photos de l'HMMI de Meknès).



**Figure10 :** Biopsie transrectale échoguidée. Photo du service d'urologie HMMI de Meknès.



**Figure 11:** Image d'échographie endorectale en coupe sagittale montrant la prostate, la vesicule séminale et la projection du trajet de l'aiguille de biopsie. Photo du service d'urologie HMMI.

### Ø Conditionnement des carottes biopsiques [44].

Chaque carotte biopsique doit être conditionnée de façon à pouvoir être clairement identifiée et envoyée au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase).

Elles peuvent être placées directement dans un flacon de formol permettant leur conservation.

Il est cependant préférable de les placer sur une mousse imprégnée d'alcool et insérées dans des cassettes qui les maintiennent en bonne position. Ces cassettes sont mises dans du formol.

Les sites des biopsies seront localisés sur un schéma qui est joint aux prélèvements.

L'étiquetage des flacons et les documents accompagnants (précisant en particulier l'identité du patient, la date, l'opérateur, la nature des prélèvements) doivent être faits au fur et à mesure pour éviter toute erreur.



**Figure 12.:** Carottes biopsiques conditionnées sur une mousse imprégnée d'alcool et insérée.Photo du service d'urologie HMMI.

### Ø Appréciation du risque hémorragique [44]

En l'absence de facteur de risque hémorragique connu, il n'est pas nécessaire de réaliser des examens complémentaires, un interrogatoire suffit. En cas de facteur de risque hémorragique connu, en cas de doute ou d'impossibilité d'un interrogatoire ciblé, un bilan de coagulation est recommandé. Mais le principal problème dans ce domaine reste la gestion des anticoagulants car un très grand nombre de patients sont sous-anticoagulants ou sous-antiagrégants plaquettaires, pour des pathologies vasculaires.

L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies et peut ne pas être arrêtée notamment en cas de risque cardiovasculaire élevé.

Le clopidogrel semble induire un risque hémorragique nettement plus important et nécessite un arrêt du traitement. En cas de contre-indication de l'arrêt du clopidogrel, il peut être proposé de remplacer le clopidogrel par l'aspirine en accord avec le prescripteur.

Les antivitamines K doivent être arrêtées et, si nécessaire, remplacées par une héparine calcique ou une héparine de bas poids moléculaire.

Mais dans tous les cas, la décision d'arrêt ou de substitution du traitement se fait après une discussion collégiale avec le prescripteur cardiologue ou généraliste prenant en compte la balance bénéfique/risque de l'arrêt ou non du traitement et de la réalisation ou non des biopsies. En cas de décision d'interruption ou de substitution des anticoagulants ou des agents antiplaquettaires, le patient doit être informé des modalités et des risques de ces modifications.

### Ø Anesthésie [45, 46]

La biopsie est un acte douloureux. Une étude réalisée au niveau de l'Urological Institute (The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA) notifiait que 96%

des patients soumis à une biopsie sans anesthésie présentaient des douleurs qui vont du modéré à insupportable. La douleur est d'ue principalement à l'inconfort lié à la sonde endorectale, le passage des aiguilles à travers la coque prostatique ainsi que la localisation apicale du premier prélèvement. Il est donc recommandé de débiter par des biopsies de la base.

Irani et al. [45, 46] ont estimé que 6 % des patients souhaitaient que les biopsies soient réalisées sous anesthésie générale [45, 46].

Six études incluant 872 patients ont comparé le bloc périprostatique et l'anesthésie intrarectale et ont démontré la supériorité du bloc périprostatique, du fait que l'instillation endorectale du gel ne traversera probablement pas les multiples feuillets du fascia de Denonvilliers etne réalisera au mieux qu'une anesthésie superficielle de la muqueuse rectale permettant d'inhiber la douleur provoquée par l'introduction de la sonde rectale.

Dans une révision récente, AUTORINO et al [45, 46] concluent que l'infiltration péri-prostatique de lidocaine à 1% devrait être considérée à présent comme le standard.

Le bloc plexique réalisé sous contrôle doppler couleur était supérieur au bloc périprostatique standard, c'est ce qui a été rapporté récemment par Akpinar et al. Les plexus pelviens ont été repérés à l'aide d'un échodoppler couleur et le bloc plexique a été réalisé par l'injection d'un anesthésique au contact du pédicule vasculo-nerveux à l'extrémité des vésicules séminales. La méthode du bloc plexique standard était réalisée par l'injection d'un anesthésique entre la base de la prostate et les vésicules séminales.

Haq et al [45, 46] ont rapporté les résultats d'une étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo chez 72 patients ayant des biopsies prostatiques. Ils recevaient soit un suppositoire de 100 mg de diclofenac 1 heure



avant la biopsie, soit un placebo. Les patients du groupe ayant reçu du diclofenac ont exprimé une douleur significativement plus faible que ceux du groupe placebo, les auteurs en ont conclu qu'il était préférable d'utiliser un anti-inflammatoire non stéroïdien avant les biopsies pour réduire l'inflammation consécutive à la biopsie.

L'anesthésie au mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) permet une sédation et une analgésie satisfaisante, son effet s'annule dès le retrait du masque autorisant le départ du malade à domicile dès le geste terminé. Le taux d'échec est de 10 à 30%.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers représentant moins de 10% des actes: intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, voie d'abord périnéale [45, 46].

#### Ø Protocole de biopsie :

- Schéma en cas de première série de biopsie [47,50].

La technique standard de Sextant qui consiste à effectuer 3 biopsies étagées de la base vers l'apex au niveau de chaque lobe prostatique, a été critiquée par plusieurs auteurs on lui reproche le fait d'ignorer 15 à 35% des cancers de la prostate retrouvés par une 2ème série de biopsie. L'option de réalisation d'un schéma de biopsie initiale, de plus de 12 prélèvements n'augmente pas significativement le taux de détection.

Avec la technique de 12 carottes le taux de détection varie de 30 à 38,9%.

De nombreux schémas ont été proposés avec un nombre de carottes allant de 6 à 18.

Eskew et al. [47, 50] ont montré que leur protocole fondé sur des biopsies de cinq zones comprenant 13 à 18 prélèvements augmentait le taux de détection de 35 % par rapport au protocole standard.

Le bénéfice des 10 ou 12 prélèvements était plus marqué chez les patients dont le PSA était inférieur à 10 ng/ml et/ou chez ceux dont le volume prostatique était supérieur à 50 ml [47, 50].

Chiang et al. [47, 50] ont démontré que 12 prélèvements augmentaient significativement le taux de détection du cancer par rapport à six prélèvements chez des patients taiwanais ayant un PSA compris entre 4 et 20 ng/ml, plus particulièrement dans la fourchette comprise entre 4 et 10

ng/ml, avec une densité de PSA inférieure ou égale à 0,20 et un volume prostatique supérieur à 35 ml [47, 50]. Dans une récente étude de la Rosette, il n'y avait pas de différence significative entre 8 et 12 biopsies.

Guichard et al. [47, 50] ont aussi évalué le taux de détection du cancer par six biopsies (sextant) ,12 biopsies (sextant et biopsies latérales), 18 biopsies (sextant, latérales, transitionnelles) et 21biopsies (sextant, latérales, transitionnelles, partie médiane). Le protocole de 12 prélèvements augmentait le rendement de 22 % par rapport au protocole de six prélèvements. L'intérêt a été plus marqué chez les patients dont le volume prostatique était supérieur à 55 ml, chez ceux dont le toucher rectal était non suspect, et chez ceux dont le PSA était inférieur à 4 ng/ml [47, 50].

De nombreuses recherches ont été faites pour améliorer le rendement des biopsies, en réalisant des biopsies dans d'autres zones. Plusieurs études ont montré que les biopsies de la zone transitionnelle augmentaient légèrement le taux de détection du cancer.

Terris et al. ont démontré que les biopsies latérales s'accompagnaient d'un rendement élevé chez les patients ayant un nodule palpable ou des lésions hypoéchogènes de la partie latérale de la prostate et chez les patients ayant déjà eu des biopsies randomisées négatives [47, 50].

Cependant, d'autres études n'ont pas démontré de réel bénéfice à la réalisation de biopsies latérales.

Uno et al. [47, 50] ont rapporté que les biopsies latérales pouvaient être associées aux biopsies randomisées chez les patients dont le PSA était compris entre 4 et 10 ng/ml et présentant un toucher rectal normal, plus spécialement chez ceux dont la densité de PSA était supérieure à 0,13 ng/ml par gramme.

Seulement six biopsies étaient nécessaires chez les patients ayant un PSA supérieur à 20 ng/ ml, centrées à l'apex et aux deux bases.

#### Ø Suites post-biopsie :

Les suites sont habituellement simples et non douloureuses. Une pesanteur pelvienne est habituelle le lendemain de la biopsie. Une hématurie minime pendant 24 à 48 heures est fréquente, de même qu'une hémospérmié pouvant durer plusieurs semaines.

#### Ø Conclusion :

La biopsie transrectale échoguidée de prostate est un geste très courant et indispensable dans la prise en charge du CaP. C'est cependant un acte invasif qui comporte des risques spécifiques, pouvant être graves et mêmes mortels. Il importe donc, de les prévenir et d'en informer le patient, dont la coopération est indispensable.

#### **1.4.2-Biopsie transpérinéale:**

Plusieurs études ont comparé l'efficacité des biopsies transrectales et des biopsies transpérinéales. Elles ont montré que cette dernière présente plusieurs avantages par rapport à la biopsie transrectale [51, 52] :

- Ses prélèvements sont plus précis, avec prélèvements antérieurs et apicaux.
- Elle apporte un meilleur rendement dans la détection du CaP.
- Elle apporte des informations utiles à la réalisation d'une éventuelle thérapie focale.
- C'est un examen bien toléré par la plupart des patients, aucune complication sérieuse n'a été décrite.

Par ailleurs, il n'y a pas de consensus sur le protocole des biopsies transpérinéales et le nombre d'études reste limité [53].

Alors que d'autres études n'ont pas montré de supériorité des biopsies transpérinéales par rapport aux biopsies transrectales échoguidées. Pour Shinghal et al. les biopsies transpérinéales guidées par échographie sont moins précises que les biopsies transrectales [54].

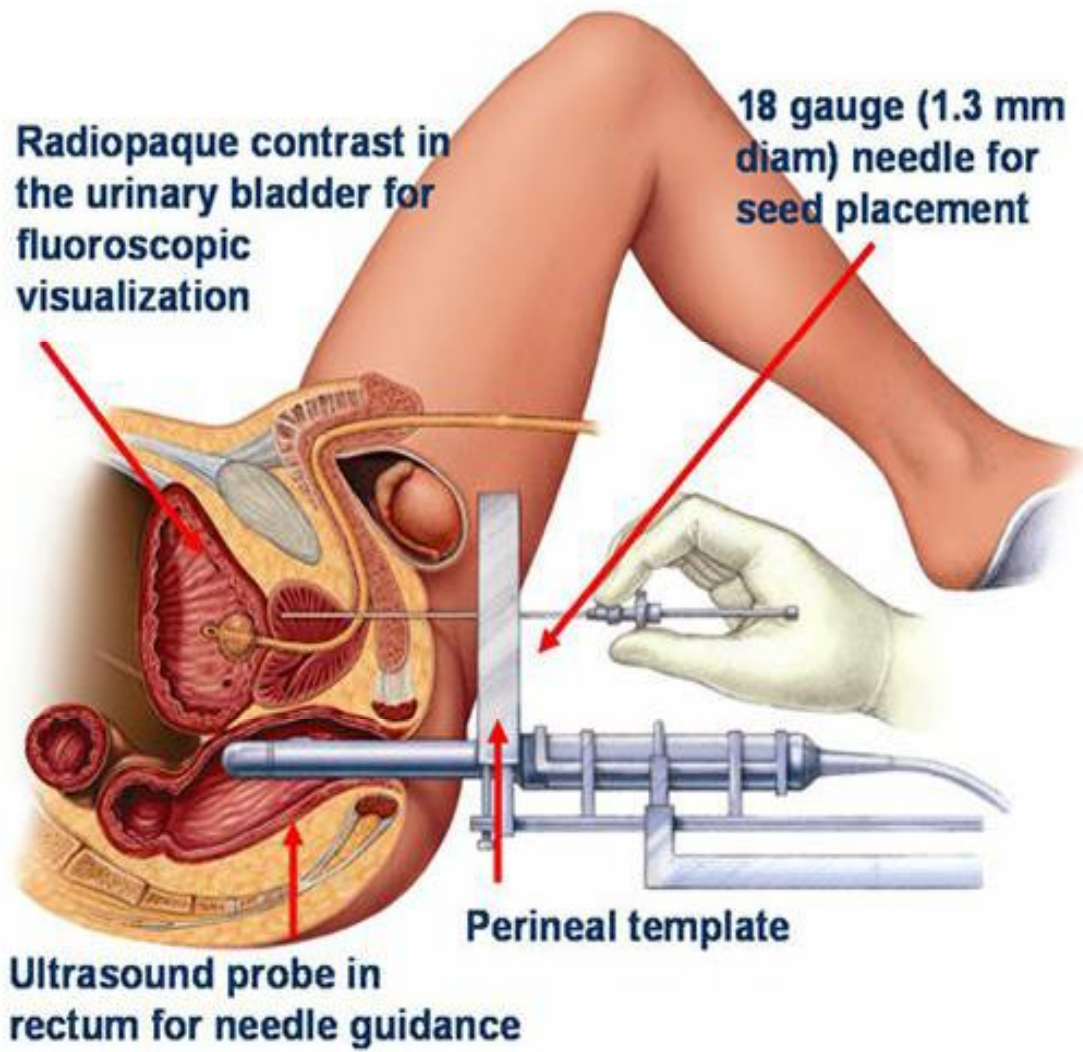
Terris et al. ont comparé l'exploration échographique par voie transpérinéale et par voie transrectale pour la détection des lésions suspectes. Il est apparu que la voie transpérinéale apportait une visualisation de la prostate et un calcul de son volume équivalents à ceux de la voie transrectale. Néanmoins, les zones suspectes hypoéchogènes n'étaient pas détectées par voie transpérinéale [55].

La biopsie transpérinéale est réalisée avec un repérage échographique endorectal, des aiguilles type Tru-Cut 14G et nécessite une anesthésie générale ou locorégionale.

La plupart des études publiées ont évalué des patients ayant une suspicion persistante d'un CaP et au moins une première série de biopsies négatives. Les taux de détection dans ce cas variaient de 23 à 38 %.

Les cartographies biopsiques tridimensionnelles de la prostate par voie transpérinéale sont au stade expérimental, notamment dans le cadre de la sélection des candidats à un traitement focal [56]. Les biopsies sont réalisées à l'aide d'une grille de curiethérapie tous les 5mm (distance entre deux emplacements d'aiguilles dans la grille de curiethérapie) et le nombre de prélèvements, supérieur à 40, dépend du volume prostatique.

La biopsie transpérinéale n'a pas été pratiquée dans notre étude, la technique préconisée est la biopsie transrectale échoguidée.



[Figure 13: Biopsie transpérinéale de la prostate.](#)

### **1.4.3–Biopsie guidée par l'imagerie :**

Malgré une constante évolution des protocoles (biopsies en sextant, réalisation de dix, puis douze biopsies), les biopsies prostatiques échoguidées randomisées, telles que nous les réalisons à l'heure actuelle, manquent de sensibilité et diagnostiquent régulièrement des cancers non significatifs, posant le problème du sur-traitement. Dans le but d'améliorer cette sensibilité et afin de tenter de ne cibler que les foyers tumoraux significatifs, l'idée de réaliser des biopsies prostatiques ciblées sur des zones à priori suspectes de malignité a émergé au début des années 2000. Parmi les différentes modalités d'imagerie prostatique, l'IRM multiparamétrique de par sa sensibilité et sa spécificité pour détecter les zones potentiellement cancéreuses est devenue la technique d'imagerie de choix pour le guidage des biopsies. Différentes techniques ont été développées afin de permettre la réalisation de ces biopsies guidées par IRM, et les premiers résultats commencent à être publiés.

Depuis le début des années 2000, deux voies principales ont été explorées dans le but d'améliorer la rentabilité et la sensibilité des biopsies prostatiques :

- Améliorer l'échantillonnage en augmentant le nombre de biopsies et leur répartition dans la prostate: biopsies de saturation, biopsies par voie transpérinéale guidée par une grille [57].
- Améliorer le ciblage des biopsies en cherchant à prélever les zones cancéreuses potentielles.

En cas de 2ème série de biopsie, la rentabilité biopsique semble améliorée par la pratique d'une IRM multiparamétrique préalable. L'inconvénient est l'accessibilité à la machine ainsi que le coût engendré pour des résultats encore insuffisants pour le proposer comme un standard [58].



Figure14: Biopsie ciblée guidée par l'imagerie de la prostate [57].



✓ **Techniques utilisées :**

Ø **Guidage des biopsies par reconstruction mentale :**

Il s'agit de la technique la plus simple de guidage des biopsies puisqu'elle ne requiert aucun matériel spécifique. La reconstruction était entièrement mentale basée sur des repères anatomiques ou sur l'anatomie zonale de la prostate [59, 60, 61].

Ø **Guidage des biopsies en temps réel dans l'IRM :**

Réaliser des biopsies de prostate dans l'IRM pose plusieurs défis techniques. Le premier est celui de la compatibilité du matériel avec le champ électromagnétique de l'IRM (matériaux non magnétiques, non conductibles) afin de ne pas engendrer d'artéfacts dans les images et d'assurer la sécurité du patient. Le second est celui de l'accès au patient pour la réalisation du geste. Aisé dans une IRM ouverte à faible champ, il est beaucoup plus difficile dans les tunnels fermés des IRM à haute résolution 1,5 puis 3 Tesla.

• **Biopsies manuelles**

La première réalisation de biopsies prostatiques ciblées par voie périnéale chez un patient aux antécédents de coloproctectomie pour rectocolite hémorragique a été décrite en 2000 par D'Amico [62]. Les biopsies étaient réalisées dans une IRM ouverte, ne limitant pas l'accès au patient, mais offrant une faible résolution d'image. Pour profiter de la résolution d'une IRM fermée 1.5T, Zangos et al. ont publié une série de 25 patients ayant eu des biopsies prostatiques ciblées sur des zones prédéfinies sur une IRM 1.5T, mais réalisées dans une IRM ouverte 0.2T par voie transglutéale [56]. Cette technique a permis un accès facile au patient mais la résolution d'image était limitée pendant la réalisation même des biopsies. Ces raisons ont amené progressivement au développement de technologies téléguidées puis robotisées pour permettre la réalisation des biopsies par voie transrectale dans

une IRM 1.5 puis 3T avec une haute résolution. Une première étude de faisabilité de biopsies ciblées dans une IRM fermée chez le chien a été présentée par Susil et al.[56] en 2003 à l'aide d'un bras mécanique permettant la réalisation de biopsies transrectales par le biais d'une antenne endorectale dont la position et la trajectoire était repérée en IRM.

- **Biopsies robotisées :**

Yakar et al. ont réalisé chez 9 patients une étude de faisabilité de biopsies ciblées transrectales guidées par une IRM 3T à l'aide d'un robot utilisant des actionneurs à air comprimé compatibles avec l'IRM. Le robot positionnait l'aiguille mais le déclenchement de la biopsie restait réalisé à l'extérieur du tunnel IRM [63].

Les derniers développements visent donc à mettre au point des technologies robotisées permettant la réalisation intégrale des biopsies à l'intérieur du tunnel de l'IRM. Stoianovici et al. ont développé un moteur pneumatique entièrement compatible avec l'IRM appelé PneuStep, et des moteurs utilisant le champ magnétique de l'IRM comme force motrice. Le système MrBot est un système robotisé permettant une insertion entièrement automatisée d'aiguilles en utilisant le moteur PneuStep, et un simple système à 4 degrés de liberté par voie transpérinéale contrôlant le placement de l'aiguille [64].

### MR Compatible Automated Brachytherapy Robot



[Figure 15](#) : Robot de ponction prostatique sous IRM (John Hopkins University) [64].

✓ **Technologies permettant a posteriori une fusion écho-IRM :**

Devant les limites de la réalisation des biopsies prostatiques ciblées dans l'IRM (durée, disponibilité de l'IRM, coût), des technologies ont été développées sur le même principe: utiliser des images IRM obtenues avant les biopsies et réaliser une fusion d'image permettant une superposition des images et le ciblage des zones suspectes. L'objectif était de profiter à la fois de la sensibilité, de la précision de l'IRM et de la simplicité, l'accessibilité et le faible coût de l'échographie endorectale.

**1.5-Les complications de la biopsie :**

Les complications consécutives aux biopsies sont en général bénignes, et le patient doit en être informé. Les complications graves sont quant à elle estimées à 2% [65]. Elles sont d'ordre hémorragique ou infectieux sans oublier l'inconfort et la douleur engendrés par les prélèvements.

✓ **Les complications hémorragiques:**

Les complications hémorragiques peuvent être une hématurie (50%), une hémospérme (30%) ou des rectorragies (20%). Elles régressent habituellement spontanément en quelques heures pour les rectorragies ou en quelques jours parfois quelques semaines pour les hémospérmies. Le recours à un geste de décaillotage pour faire céder une hémorragie rectale ou urinaire importante consécutive à la biopsie est nécessaire dans moins de 1% des cas [66].

✓ **Les complications infectieuses :**

Les complications infectieuses sont plus graves, habituellement à type de prostatite aigue qui associe une fièvre, des troubles mictionnels (dysurie, pollakiurie, brûlures et impériosités mictionnelles) et douleurs périnéales. La symptomatologie peut être moins spécifique à savoir des troubles mictionnels, douleurs de topographie variable : sus pubienne et inguinale, survenant parfois après

l'éjaculation. Il peut également s'agir d'une bactériémie associée ou non à un choc septique [67]. Les incidents infectieux graves, à type de choc septique de méningite ou d'endocardite [68, 69, 70] restent exceptionnels, mais peuvent mettre en cause le pronostic vital [68, 71, 72].

Certains événements comme des abcès périurinaires ou des gangrènes de fourrier ont également été décrits. La contamination est liée essentiellement à l'environnement, accessoirement main portée. L'infection résulte de la virulence du germe, de l'importance de l'inoculum, et de l'état de défense locale et générale du patient. Le volume prostatique et le nombre de biopsies réalisées ne semblent pas influencer le risque de survenue d'infection urinaire fébrile après biopsie prostatique [68, 72].

Les bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les infections urinaires post biopsie sont des bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Proteus* et *Klebsiella*) bien que des bacilles Gram positifs (*Entérocoque*, *Staphylocoque saprophyte*) puissent également être impliqués [77]. Les germes anaérobies ne sont que rarement retrouvés [78].

### § La prostatite aigue :

La prostatite aigue est une inflammation aigue d'origine microbienne de la glande prostatique. Toute infection de l'appareil urinaire masculin a une potentialité d'atteinte prostatique : elle doit donc être explorée et traitée en conséquence.

#### ▼ Diagnostic :

Les critères de diagnostic d'une prostatite aiguë dans sa forme typique reposent sur les symptômes et signes suivants [73, 74]:

Ø Syndrome infectieux : fièvre (température  $\geq 38$  °C et souvent à 40 °C) associée à des frissons, une sensation de malaise, des myalgies, le tout pouvant évoquer un syndrome grippal.

Ø Symptômes urinaires avec des brûlures mictionnelles, une pollakiurie, une impériosité mictionnelle, une dysurie.

Ø Douleurs pelviennes, périnéales, urétrales, péniennes, parfois rectales.

Ø Prostate douloureuse au toucher rectal.

L'examen clinique recherchera des signes d'une épидидymite ou une orchio-épидидymite associée, des signes d'une pyélonéphrite associée.

Un tableau d'infection urinaire fébrile chez l'homme doit faire évoquer à priori le diagnostic de prostatite aiguë.

Le diagnostic peut être moins évident dans ses formes atypiques avec : un syndrome infectieux prédominant, des signes urinaires prédominants, l'absence de douleur prostatique au toucher rectal.

Ces critères cliniques de diagnostic d'une prostatite aiguë seront complétés par des critères bactériologiques avec la réalisation systématique d'un examen cytobactériologique urinaire.

En cas de symptômes et signes non évidents, une évaluation complémentaire adaptée est nécessaire.

Le germe le plus fréquemment rencontré est E Coli qui représente plus de 80% des cas, suivi des autres entérobactéries (Proteus mirabilis, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa). Les infections à germes à Gram positif sont plus rares et dominées par les entérocoques (Enterococcus faecalis). La signification de la présence intracellulaire de Chlamydia trachomatis reste incertaine [75].

Un ECBU négatif (sans prise d'antibiotique avant le prélèvement), ce qui est rare, n'élimine pas le diagnostic, néanmoins une évaluation complémentaire s'impose à la recherche d'un diagnostic différentiel.

Devant des symptômes et signes de prostatite aiguë bactérienne, une évaluation complémentaire s'impose à la recherche de facteurs de gravité et de

facteurs dits de risque ou de complication pour différencier une prostatite aiguë « non compliquée ou simple », d'une prostatite aiguë « grave ou compliquée ».

Cette évaluation repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique, des examens biologiques et radiologiques.

L'évaluation se fait en 3 étapes pour 4 objectifs (diagnostique, recherche de signes de gravité de l'infection, recherche d'une rétention vésicale, recherche de facteurs de complication).

**✓ Une étape clinique :**

- Ø Recherche de symptômes et signes d'une PBA.
- Ø Appréciation de la gravité de l'infection.
- Ø Recherche de facteurs de complications associés.
- Ø Appréciation de l'évolution sous traitement.

**✓ Une étape biologique :**

- Ø Confirmation bactériologique du diagnostic par un ECBU ( $\pm$  hémoculture).
- Ø Appréciation de la gravité (NFS).
- Ø Confirmation de l'inflammation et de l'infection biologique en cas de doute diagnostique clinique (NFS, CRP,  $\pm$  hémoculture).
- Ø Recherche de facteurs de complications associés (glycémie à jeun, clairance de la créatinine).

**✓ Une étape radiologique :**

- Ø Recherche d'une rétention vésicale (échographie pelvienne post mictionnelle).
- Ø Recherche d'une pyélonéphrite associée ou isolée en cas de doute diagnostique (échographie du haut appareil urinaire, complétée éventuellement par un scanner rénal sans injection ou avec injection).

Ø Recherche d'une complication (abcès prostatique) ou d'une pyélonéphrite associée ou isolée non diagnostiquée en cas d'aggravation de l'état septique ou de sa persistance au delà de 72 h (échographie prostatique par voie sus-pubienne ou par voie endorectale, scanner rénal avec injection).

La prostatite est dite « non compliquée » ou « simple » s'il n'y a pas de signe de gravité de l'infection, ni d'anomalie fonctionnelle, anatomique ou pathologique de l'appareil urinaire et notamment sans rétention vésicale, ni d'intervention ou acte récent sur l'appareil urinaire, ni d'épisode récent ou récidivant, ni de maladies en cours qui modifient le statut immunitaire.

La prostatite est dite « compliquée » dans les autres cas.

✓ **Traitement :**

Les prostatites aiguës représentent 9 % des urgences infectieuses urinaires. Les prostatites bactériennes aiguës simples, avec des conditions médico-sociales favorables, relèvent d'une prise en charge ambulatoire [73, 74].

Dans les autres cas, une hospitalisation est recommandée.

Ø **Prostatite aigue simple :**

Une antibiothérapie probabiliste sera débutée dès l'ECBU réalisé, sans en attendre les résultats. Il faut choisir une molécule à bonne diffusion prostatique, efficace sur les entérobactéries. La diffusion est faible pour les  $\beta$ -lactamines, modérée pour les aminosides et les cyclines, bonne pour le cotrimoxazole et les fluoroquinolones systémiques.

Il est recommandé d'utiliser une fluoroquinolone systémique par voie orale (ciprofloxacine 500 mg 1fois  $\times$  2, ofloxacine 200 mg 1fois  $\times$  2, levofloxacine 500 mg 1fois/j) [73, 74].



En cas de contre indication aux fluoroquinolones, une céphalosporine de 3e génération (C3G) (ceftriaxone, céfotaxime) injectable, est recommandée [73, 74].

L'antibiothérapie de relai est guidée par les données de l'antibiogramme.

Les fluoroquinolones systémiques et le cotrimoxazole (en l'absence de résistance) sont les molécules de choix.

La durée du traitement reste discutée. Il existe plutôt actuellement un consensus pour un traitement long de 3 à 6 semaines, pour ne pas laisser dans la prostate des foyers non désinfectés, source de récurrences ultérieures [73, 74].

D'autres auteurs ont proposé une durée plus courte de 2 à 4 semaines, voir même de 10 jours [76].

Le traitement préventif des partenaires sexuels n'est pas nécessaire en cas d'uropathogènes.

#### **Ø Prostatite aiguë compliquée :**

En cas de rétention vésicale complète, un drainage vésical par un cathéter sus-pubien plutôt que par une sonde est classiquement recommandé [73, 74].

Un traitement antibiotique probabiliste est commencé par une bithérapie associant un aminoside à une C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou à une fluoroquinolone systémique injectable ou par voie orale (ciprofloxacine, ofloxacine, levofloxacine) selon les situations.

L'antibiothérapie de relai se fait après 72 heures, guidée par l'antibiogramme, avec les mêmes recommandations données pour les prostatites simples.

La durée totale est de 3 à 6 semaines selon le contexte [73, 74].

#### **v Suivi :**

La réévaluation du traitement est essentielle à la 48<sup>ème</sup>-72<sup>ème</sup> heure et à J7, permettant de vérifier la qualité de la prescription initiale des antibiotiques

(molécule choisie, posologie), de l'adapter à la clinique et à l'antibiogramme, et de vérifier l'absence d'effets indésirables.

Le suivi est d'abord clinique (apyrexie et disparition des douleurs et des signes urinaires). La réalisation d'un ECBU systématique pour s'assurer de la disparition des germes n'est pas abordée dans les différentes recommandations existantes.

Par analogie aux pyélonéphrites, un ECBU systématique peut être réalisé 1 semaine et 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement ou simplement 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

En cas de persistance des signes cliniques ou en cas d'aggravation, au delà de 48 à 72 heures, une nouvelle évaluation clinique, biologique (NFS, CRP, ECBU et éventuellement hémocultures si aggravation) et radiologique

(échographie prostatique) est recommandée à la recherche d'un abcès prostatique [73, 74].

En cas d'abcès prostatique confirmé, un drainage par voie périnéale ou transrectale sous contrôle échographique endorectal est indiqué [73, 74].

Un bilan urologique s'impose à distance de l'épisode infectieux aigu [73, 74].

#### **§ Rôle de l'antibioprophylaxie :**

Dans la littérature, le taux d'infection après biopsie de prostate est imprécis du fait de la variabilité des protocoles de biopsie, de la diversité des populations étudiées et des critères utilisés pour définir les complications et les modalités de suivi. Ainsi, en l'absence d'antibioprophylaxie, on retrouve entre 4 et 25% d'infection urinaire post biopsie et de 0 à 9% d'infection sévère avec hyperthermie [79-83, 85]. Pour diminuer ces risques infectieux, toutes les recommandations des sociétés savantes s'accordent sur la nécessité d'une antibioprophylaxie encadrant le geste de biopsie prostatique [81, 84-86].

D'ailleurs, pour tous les auteurs, c'est le risque infectieux qui domine [87-93]. Souvent, l'infection reste localisée à la glande prostatique et se traduit par une simple élévation de la température autour de 38° avec quelques troubles mictionnels.

Tout rentre rapidement dans l'ordre avec ou sans traitement antibiotique. Il en est de même de la simple bactériurie dont la fréquence dépasse souvent 3% [94, 95]. Plus rarement, l'infection gagne le voisinage (épididymite, cellulite périnéale [96, 97], ou se localise en des foyers à distance (ostéomyélite, endocardite), mais la complication la plus redoutable est évidemment le passage des germes dans le sang, avec menace vitale puisque des morts ont été signalées [98]. La fréquence de ce type de complication reste diversement appréciée par les auteurs: THOMPSON [99] 73% de bactériémie et 20% de syndrome septicémique, CRAWFORD [100] 16% de bactériémie, 48% de syndrome septique.

HOUDELETTE, dans une étude récente [91] de 180 cas de biopsie prostatique effectuée sous antibioprophylaxie, ne note aucune réaction fébrile ou une septicémie. La question est en effet de savoir si une antibioprophylaxie peut prévenir ces incidents septiques en sachant que les germes les plus souvent rencontrés sont des gram négatifs (*Echerichia coli*, *proteus*, *pseudomonas aeruginosa*) mais aussi parfois des gram positif, voire des anaérobies.

De très nombreux protocoles ont été essayés sans qu'aucun ne montre sa supériorité sur les autres [101,102], mais l'accord semble être fait pour utiliser des antibiotiques actifs sur les germes gram négatif et sur les anaérobies. Cependant, même si cette antibioprophylaxie diminue les risques septiques de la biopsie prostatique, elle ne les fait pas disparaître et leur fréquence resterait autour de 30% [103], chiffre qui nous semble malgré tout un peu élevé.

Quoiqu'il en soit, ces complications infectieuses méritent attention car elles viennent aggraver un geste qui doit être de pratique courante et se veut simple. Elles augmentent aussi de façon considérable le prix de revient de la biopsie.

En comparaison de ces risques infectieux, les autres complications sont beaucoup plus rares. On note souvent une discrète hématurie, une rectorragie ou une dysurie temporaire. Celle-ci devient plus ennuyeuse quand elle aboutit à une rétention aiguë d'urine obligeant parfois à un geste chirurgical ou endoscopique que l'on voulait éviter.

Quant à la greffe néoplasique sur le trajet de ponction, elle est tout à fait exceptionnelle. En 1989, HADDAD [104] en relevait 26 cas dans la littérature, mais c'est une complication évolutive redoutable qui semble échapper à tout traitement [105]. Tout aussi exceptionnelles, apparaissent les complications intéressant les phénomènes de coagulation, mais on connaît bien leur pronostic redoutable [106].

Au total, la biopsie prostatique, qu'elle soit faite par voie périnéale ou par voie transrectale, ne doit pas être considérée comme un geste totalement anodin. Ses indications doivent donc être correctement appréciées.

# MATERIELS

# ET METHODES

## **1-Type de l'étude :**

A partir de septembre 2014, nous avons initié un essai clinique prospectif et randomisé en double aveugle. Tous les patients candidats à une biopsie de la prostate (12 prélèvements), étaient randomisés en deux groupes. Le premier groupe recevant une antibioprophylaxie courte en dose unique de 500 mg de ciprofloxacine débutée deux heures avant le geste (groupe1 : groupe contrôle, n=40). Le deuxième groupe recevant un antibiotique ciblant les germes retrouvés dans l'examen de coproculture (groupe 2 : n=40).

## **2-Lieu de l'étude :**

Notre étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

## **3-Durée de l'étude :**

Elle a été de 25 mois allant de septembre 2014 à octobre 2016.

## **4-Méthodologie :**

L'évaluation avant la biopsie était faite par: le remplissage d'un dossier médical type comprenant les caractéristiques du patient (âge, origine géographique et ethnique, niveau socio-économique, antécédents familiaux de pathologies prostatiques, d'actes urologiques et de prise de quinolones dans les 6 mois précédents), le taux de PSA, les données du toucher rectal, les données de l'échographie prostatique, les scores IPSS et IIEF. Tous les patients inclus avaient un ECBU négatif. Lorsque ce dernier était positif, le patient était traité et exclu de l'étude. La coproculture par écouvillonnage rectal était pratiquée chez les patients

du groupe 2. La biopsie n'était réalisée qu'après avoir reçu le résultat de la coproculture. L'antibiotique utilisé chez le groupe 2 dépendait du profil de résistance des germes rectaux avec une préférence pour les quinolones, les aminosides, les céphalosporines, les imipénèmes et pour la voie orale.

La randomisation a été faite par tirage au sort d'un numéro unique contenu dans une enveloppe correspondant à un seul dossier médical comportant le type d'antibioprophylaxie. L'objectif était d'obtenir l'inclusion de 80 patients répartis dans les deux groupes.

Le suivi après la biopsie comportait une évaluation de la douleur selon l'échelle EVA. Un entretien téléphonique effectuait systématiquement le soir de la biopsie et le lendemain à la recherche de complications : douleurs, hémorragie, fièvre, rétention aigue d'urines. En cas de syndrome fébrile  $> 38,5$  les patients sont tenus d'appeler le médecin traitant par téléphone qui les oriente vers l'hôpital pour confirmer le sepsis et évaluer son retentissement avant de décider d'une hospitalisation ou d'un traitement en ambulatoire.

Le critère principal de jugement dans notre étude, était la survenue d'une prostatite aigue : suspectée par syndrome fébrile  $> 38,5$  ; dans les 5 jours après la biopsie et confirmée par le toucher rectal et/ou l'hémogramme (hyperleucocytose) et/ou un syndrome inflammatoire (CRP).

## **5-Echantillonnage :**

L'étude a été réalisée sur 80 patients candidats à la biopsie de la prostate au sein du service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès:

### **v Critères d'inclusion :**

Etaient inclus dans notre étude:

- Les patients candidats à une biopsie de la prostate dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès de septembre 2014 à octobre 2016 et ayant reçu une antibioprophylaxie avant le geste.
- Les patients présentant une indication justifiée à la biopsie.

### **v Critères d'exclusion :**

Etaient exclus de notre étude :

- Les patients qui n'ont reçu aucune antibioprophylaxie avant la réalisation de leurs biopsies
- Les patients présentant une contre indication à la prise de ciprofloxacine (antécédent de tendinopathie ou d'hypersensibilité à un produit de la famille des quinolones).
- Les patients présentant une contre indication à la biopsie prostatique (anomalie de la coagulation non corrigée, infection urinaire non traitée...).
- Les Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Les Patients présentant une pathologie sous jacente instable, grave et menaçant le pronostic vital.
- Les patients avec un ECBU positif.
- Les patients porteurs d'une sonde vésicale ou un cathéter sus-pubien.
- les patients avec un dossier incomplet.

La biopsie échoguidée était pratiquée sur un patient en décubitus latéral gauche, les cuisses fléchies à 90° sur le bassin. L'échographe utilisé est de type GE



Healthcare Ultrasonnd LOGIC muni d'une sonde endorectale monoplaire à fréquence variable contenant un dispositif de guidage restérilisable. La sonde permet d'explorer dans tous les plans en donnant des mouvements de rotation à la main, la prostate en coupes horizontales et antéropostérieures. Un lavement rectal était réalisé avant la toilette matinale le jour même du geste. La biopsie était pratiquée sous anesthésie locale chez tous les patients par infiltration au niveau du bord externe de la vésicule séminale de 5ml d'une solution de lidocaine à1%, au moyen d'une aiguille de Chiba 22 Gauge passée à travers le dispositif de guidage. La biopsie est réalisée soit par le magnum muni d'une aiguille spécifique, soit par une pince automatique 22 Gauge.12 biopsies étaient pratiquées avec prélèvement de 6 carottes de chaque lobe prostatique.

## **6-Recueil des données et analyse statistique :**

Toutes les données sont recueillies sur un fichier excel et l'analyse statistique a été faite en intention de traiter par le logiciel SPSS version 20 dans le laboratoire de biostatistiques de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. La comparaison des données a été faite par le test de khi-2 pour les variables qualitatives et par le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (seuil de significativité  $\alpha=0,05$ , IC 95%).

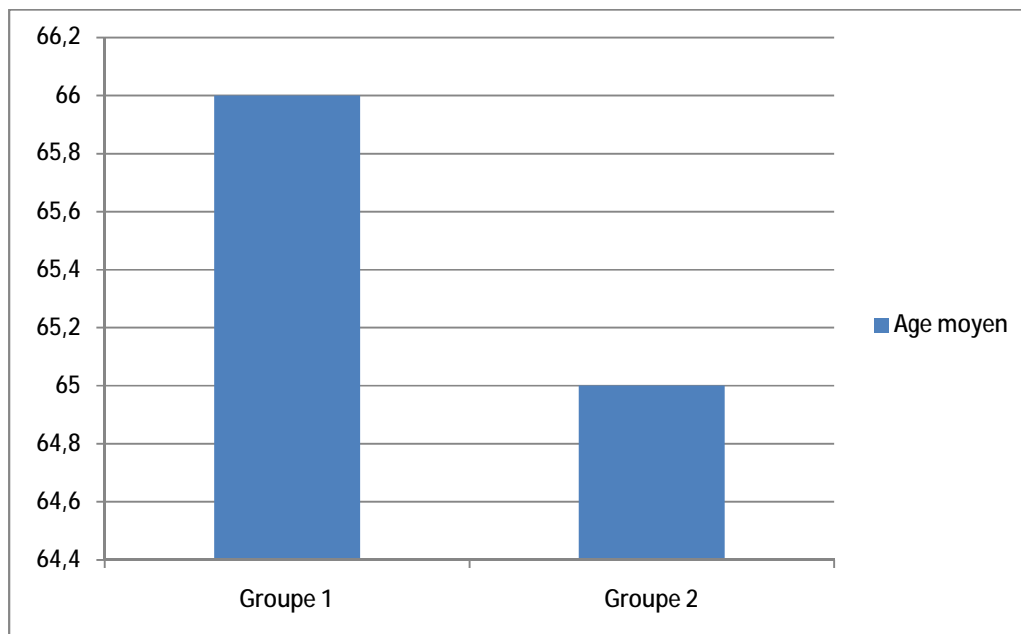
# RESULTATS

## 1-Caractéristiques générales de la population étudiée :

### 1.1-L'âge :

L'âge moyen de nos patients était identique dans les deux groupes, soit 66 ans dans le groupe 1 avec des extrêmes allant de 50 à 84 ans, et 65 ans dans le groupe 2 avec des extrêmes allant de 52 et 82ans ( $p = 0.937$ ). P est la différence statistique entre les deux groupes. Elle est non significative.

La moyenne d'âge dans chaque groupe est illustrée par le graphique1.



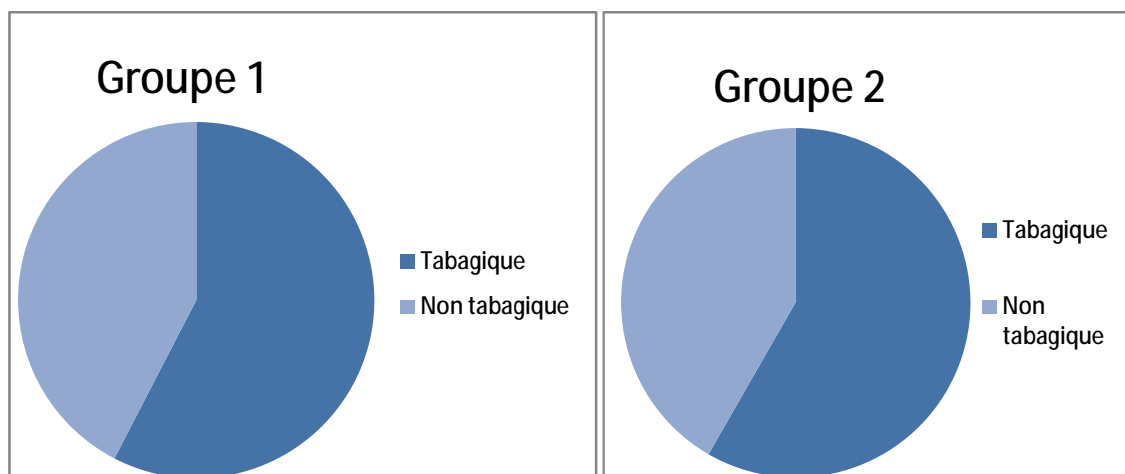
**Graphique1 : La moyenne d'âge par année dans chaque groupe.**

## 1.2- Les antécédents:

### ✓ Le tabagisme

La notion du tabagisme était retrouvée chez 19 patients (57,6%) dans le groupe 1, et chez 21 patients (58,3%) dans le groupe 2 ( $p = 0.949$ ). La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le pourcentage du tabagisme dans chaque groupe est illustré dans graphique 2.

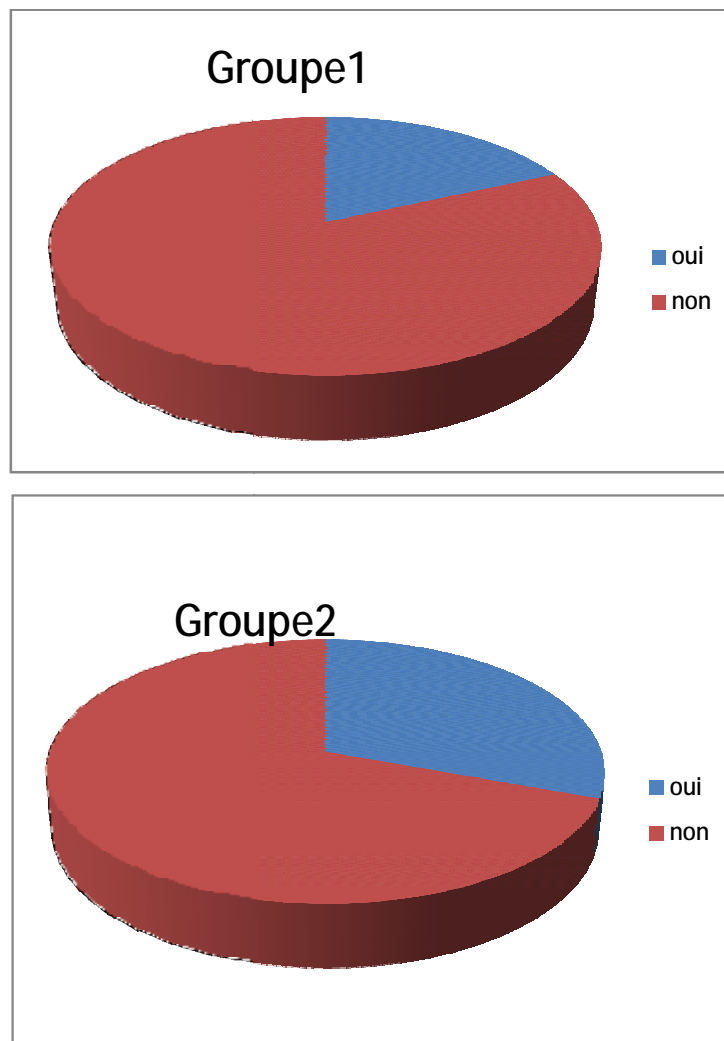


**Graphique2 : Le pourcentage du tabagisme dans chaque groupe.**

✓ **Les antécédents familiaux de pathologies prostatiques :**

Les antécédents familiaux de pathologies prostatiques étaient retrouvés chez 6 patients soit un pourcentage de 18,2% dans le groupe 1, et chez 11 patients soit un pourcentage de 30,6% dans le groupe 2 ( $p = 0.825$ ). La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le pourcentage des antécédents familiaux de cancer prostatique est illustré dans graphique 3.

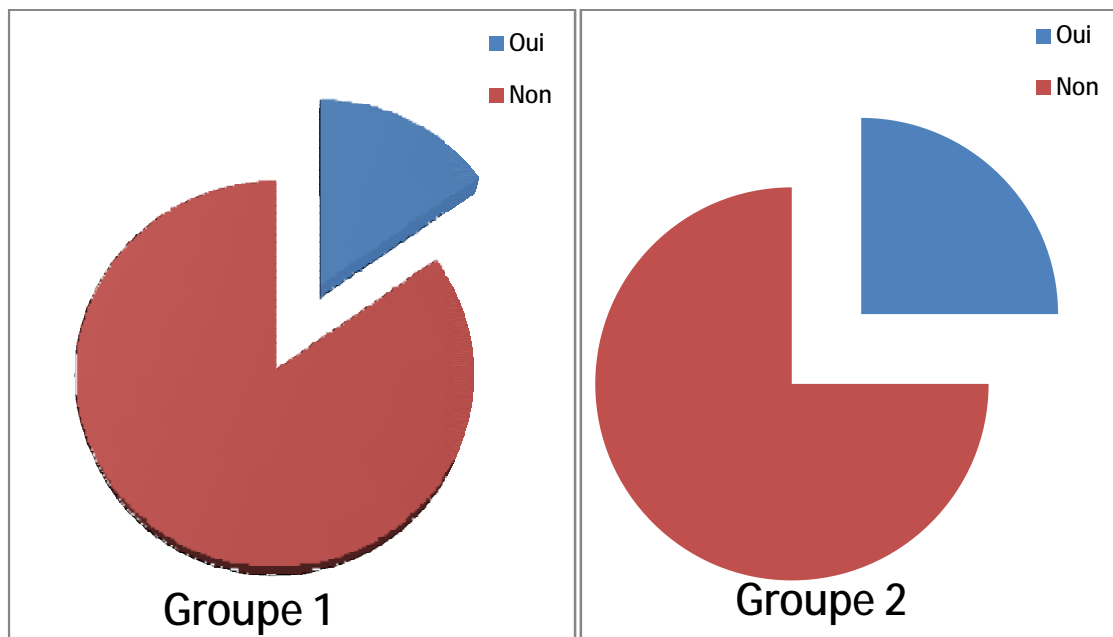


**Graphique3** : Le pourcentage des antécédents familiaux de cancer prostatique dans chaque groupe.

▼ **Les antécédents des actes urologiques :**

Les antécédents des actes urologiques étaient retrouvés chez 5 patients (15,2%) dans le groupe 1, et chez 9 patients (25%) dans le groupe2 ( $p = 0.310$ ) .La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le pourcentage des antécédents des actes urologiques antérieurs dans chaque groupe est illustré dans graphique 4.

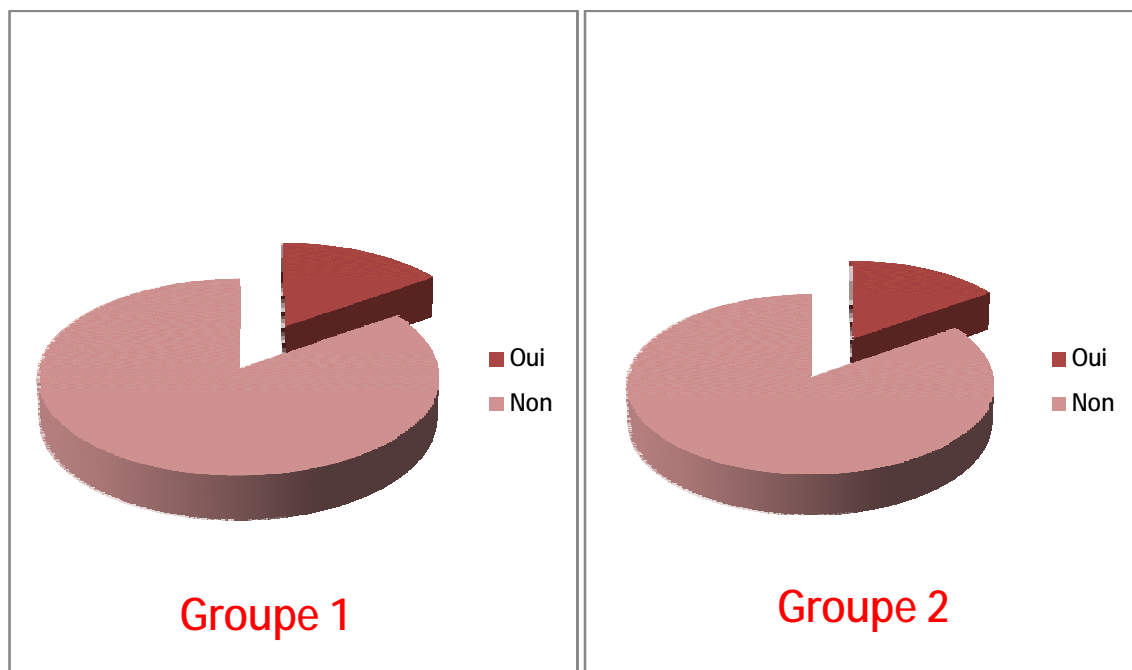


**Graphique4 : Le pourcentage des antécédents des actes urologiques antérieurs dans chaque groupe.**

✓ **Les antécédents de prise des quinolones dans les six mois précédents:**

La notion de prise des quinolones dans les six mois précédents la biopsie était similaire dans les deux groupes, soit 5 patients (15,2%) dans le groupe 1, et 9 patients (25%) dans le groupe 2 ( $p = 0.310$ ). La différence statistique entre les deux groupes est non significative dans ce cas.

Le pourcentage de prise des quinolones dans les six mois précédents dans chaque groupe est illustré dans graphique 5.



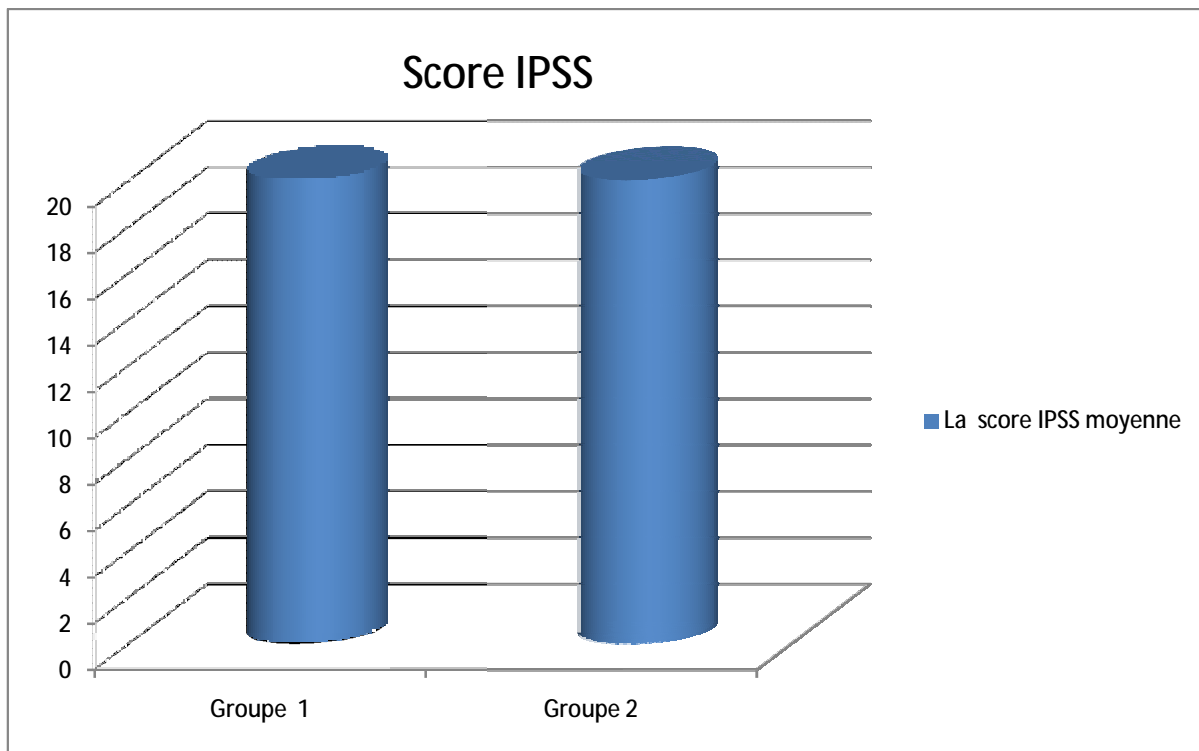
**Graphique 5** : Le pourcentage de prise des quinolones dans les six mois antérieurs dans chaque groupe.

## 2-Les données cliniques :

### ✓ Le score IPSS :

Le score IPSS moyen était similaire dans les deux groupes, soit 20 (avec des extrêmes de 8 et 32) dans le groupe 1, et 20 (avec des extrêmes de 3 et 25) dans le groupe 2 ( $p = 0.540$ ). La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le score IPSS moyen dans chaque groupe est illustré dans graphique 6.



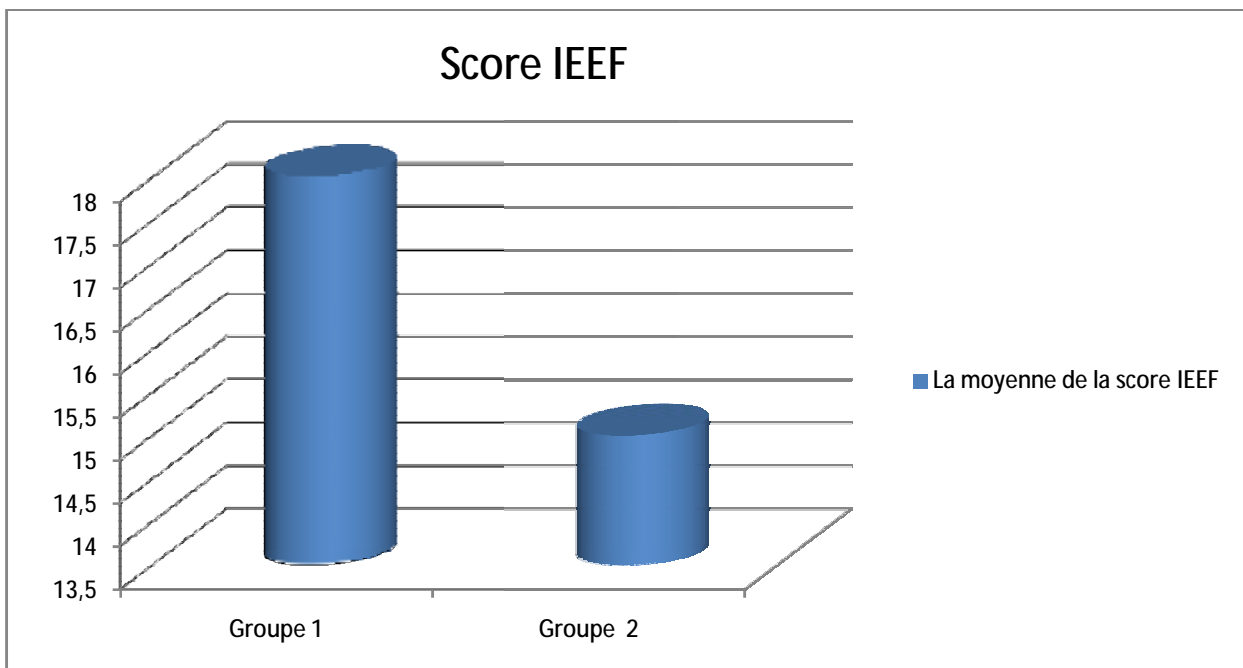
**Graphique 6 : Le score IPSS moyenne dans chaque groupe.**



✓ **Le score IIEF:**

Le score IIEF moyen était similaire dans les deux groupes, soit 18 (avec des extrêmes de 5 et 23) dans le groupe 1, et 15 (avec des extrêmes de 5 et 24) dans le groupe 2 ( $p = 0.671$ ), La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le score IIEF moyen dans chaque groupe est illustré dans graphique 7.



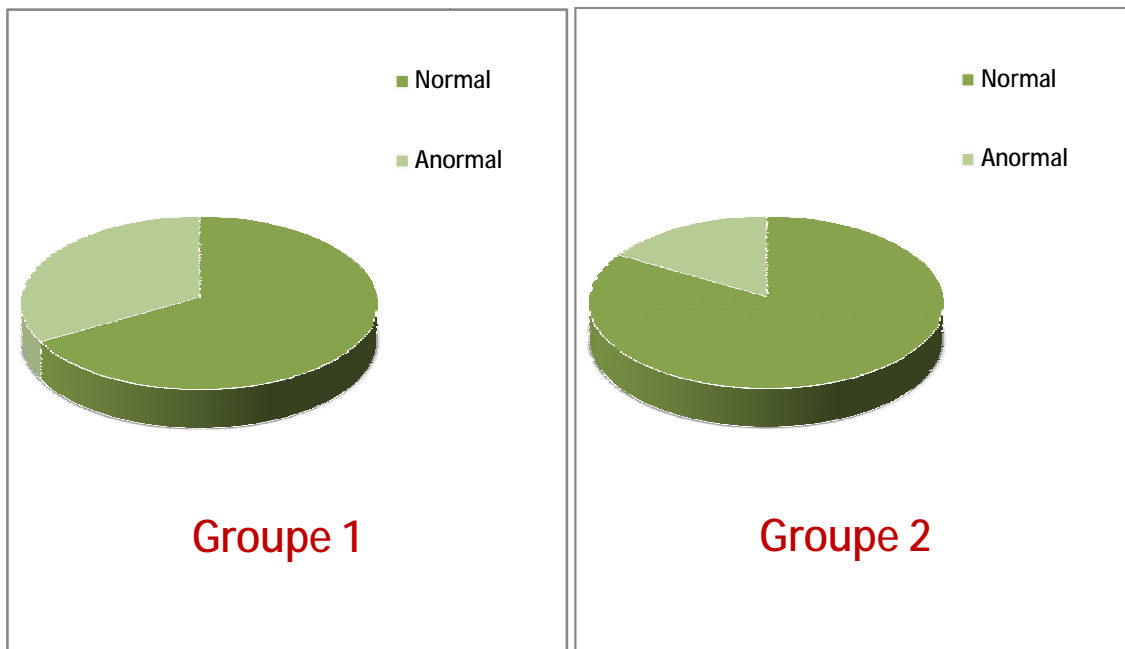
**Graphique 7 : Le score IIEF moyen dans chaque groupe.**

✓ Le toucher rectal :

Dans le groupe1, le toucher rectal était normal chez 22 patients (66,7%) et anormal chez 11 patients (33,3%).

Dans le groupe 2, le toucher rectal était normal chez 30 patients (83,3%) et anormal chez 06 patients (16,6%).

Le graphique8 illustre les résultats du toucher rectal dans les deux groupes.



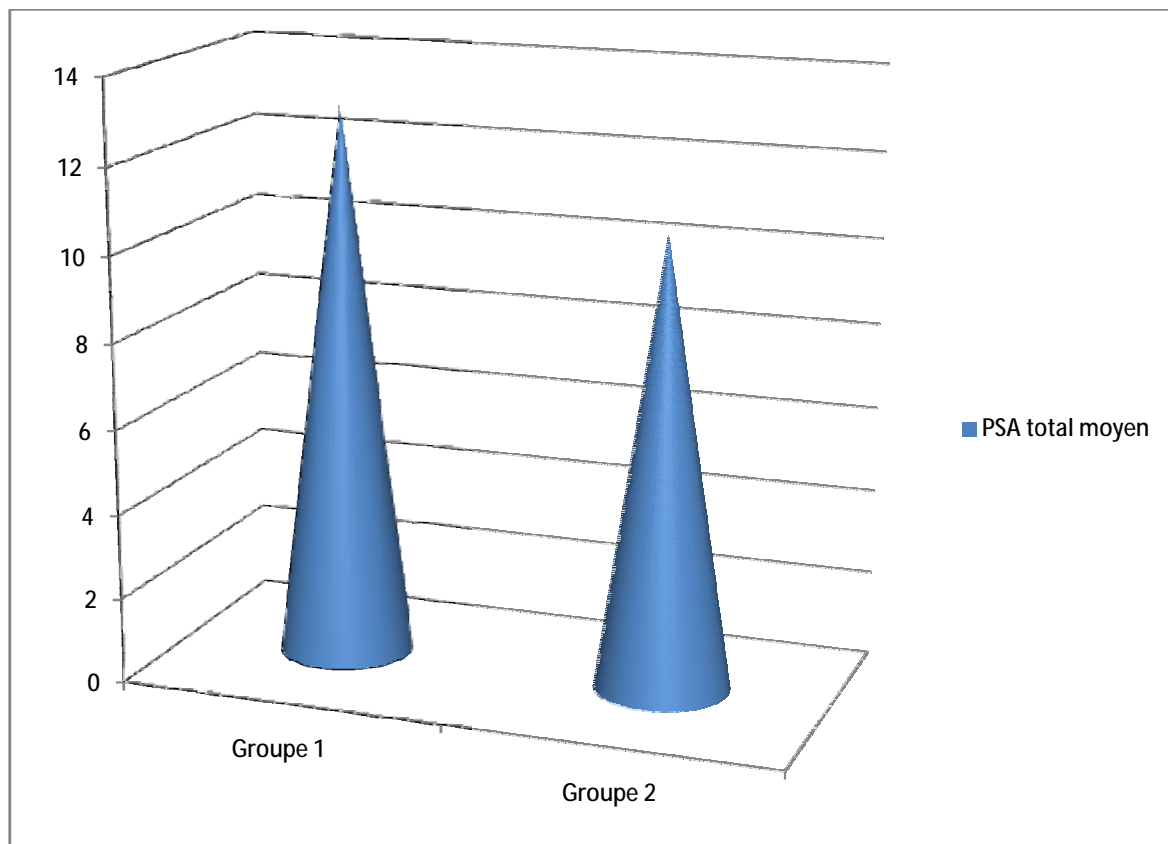
**Graphique8 : Les résultats du toucher rectal dans les deux groupes.**

### 3-Les résultats paracliniques :

#### ✓ Le PSA total :

Le PSA total moyen était similaire dans les deux groupes, soit 13 (avec des extrêmes de 6 et 96) dans le groupe 1, et 10,56 (avec des extrêmes de 5 et 69) dans le groupe 2 ( $p = 0.210$ ). La différence statistique entre les deux groupes est non significative dans ce cas.

Le PSA moyen dans chaque groupe est illustré dans graphique 9.

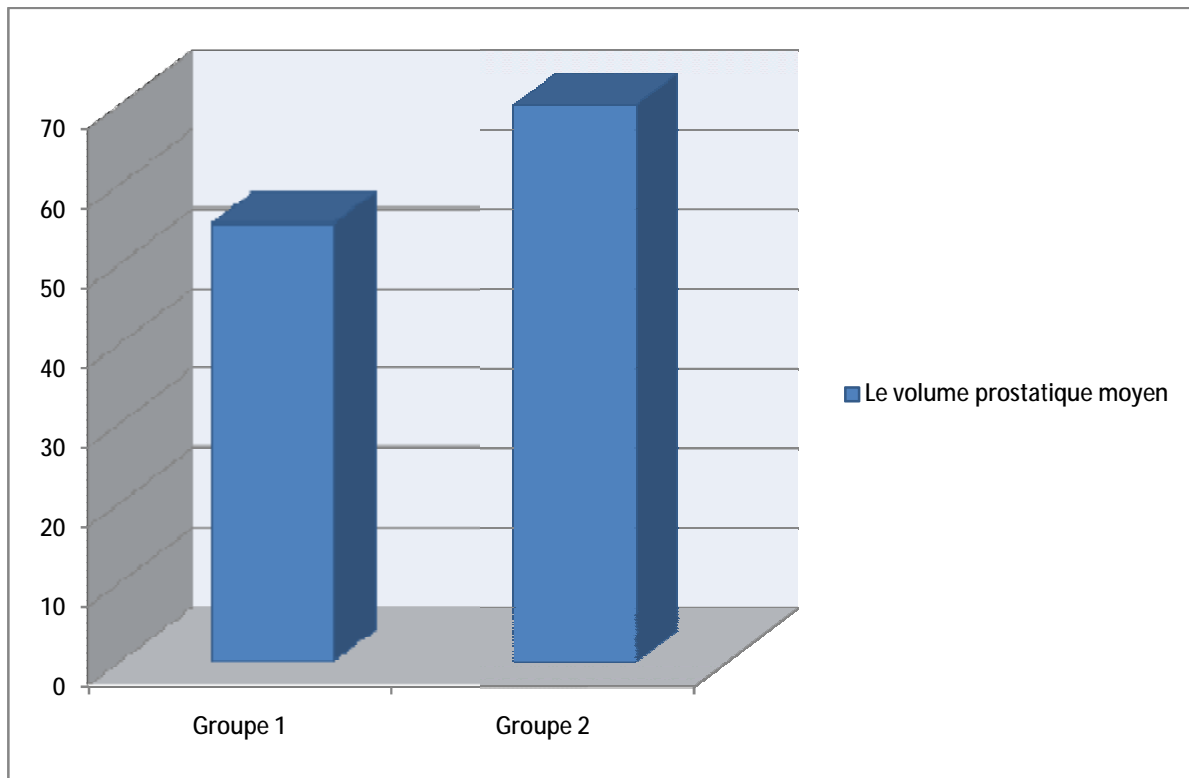


**Graphique 9 : Le PSA moyen dans chaque groupe.**

✓ **Le volume prostatique moyen :**

Le volume prostatique moyen était similaire dans les deux groupes, soit 55g (avec des extrêmes de 32g et 78g) dans le groupe 1, et 70g (avec des extrêmes de 16g et 177g) dans le groupe 2 ( $p = 0.201$ ). La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le volume prostatique moyen dans chaque groupe est illustré dans graphique 9.

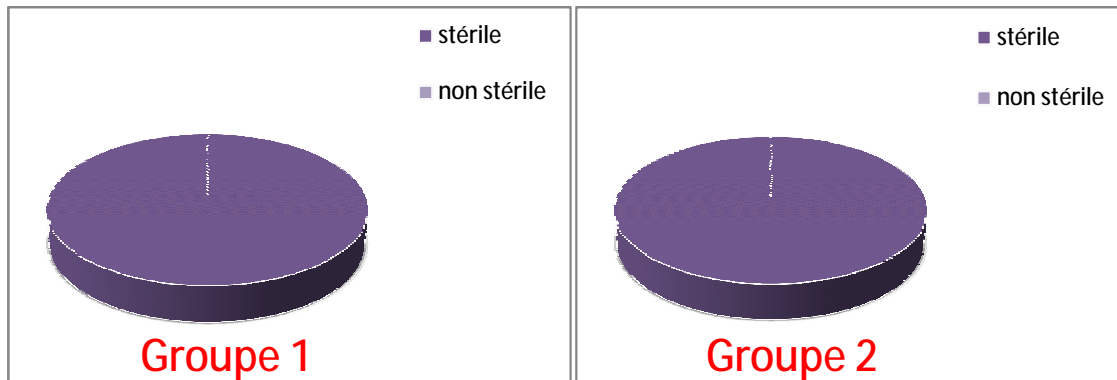


**Graphique 10: Le volume prostatique moyen dans chaque groupe.**

✓ L'ECBU :

Tous les ECBU réalisés en pré-biopsie étaient stériles dans les deux groupes.

Le graphique 11 représente les résultats des ECBU dans les deux groupes.

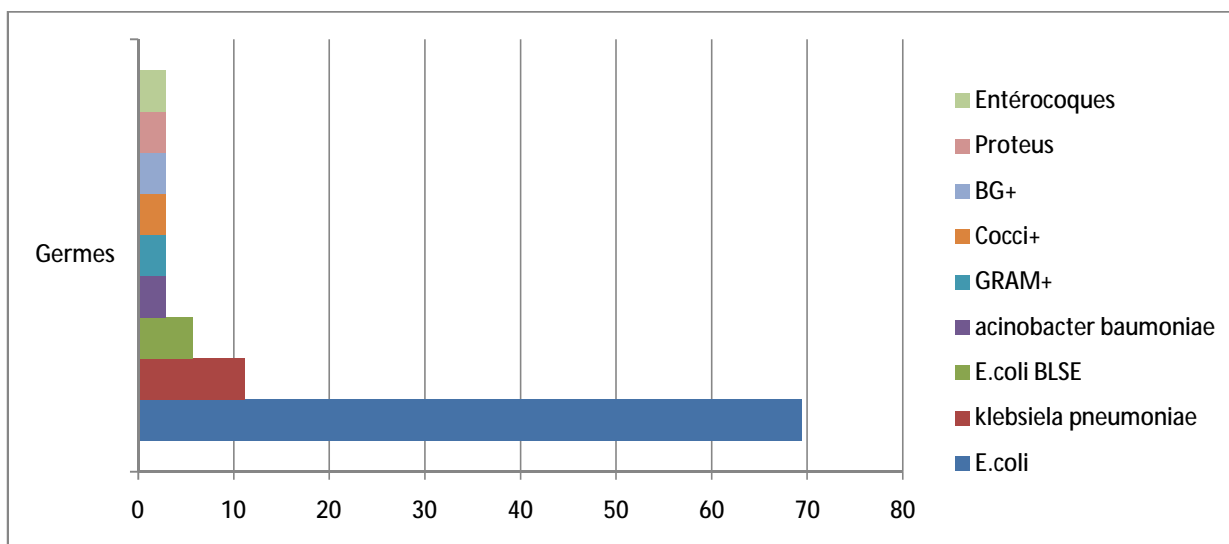


**Graphique 11: Les résultats des ECBU dans les deux groupes.**

✓ La coproculture :

Les germes identifiés dans la coproculture réalisées chez les patients du groupe 2 sont: E.Coli (69,5%), entérocoques (2,8%), E.Coli à BLSE (5,6%), klebsiela pneumoniae (11,1), Acinobacter baumoniae (2,8%) Gram+ (2,8%), cocci+(2,8%), BG+(2,8%) , Proteus(2,8%).

Le graphique 12 représente les résultats de la coproculture dans le groupe 2.

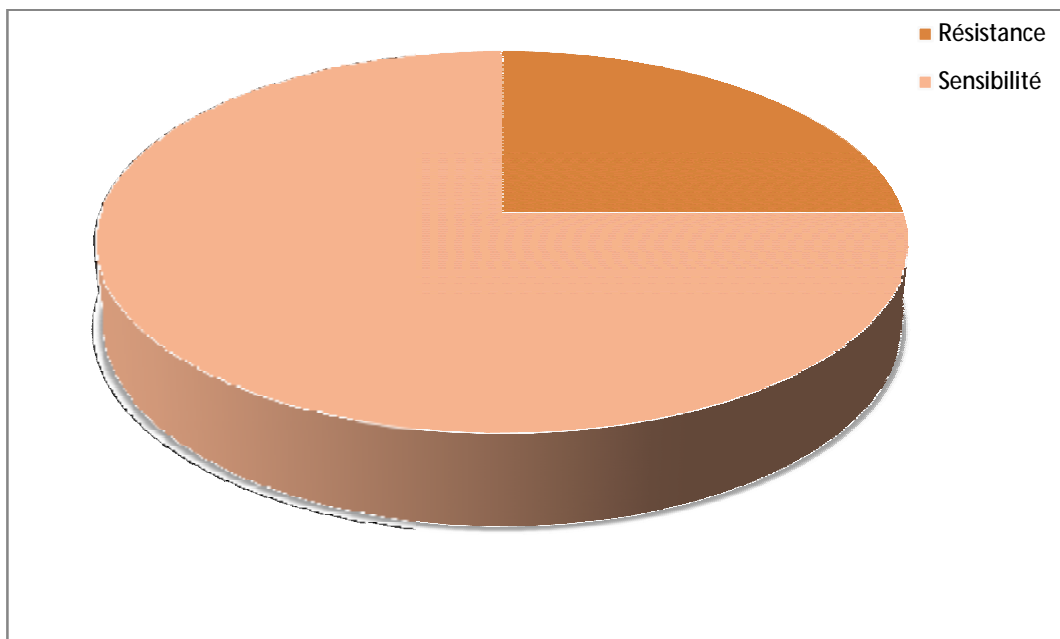


**Graphique12 : Les résultats de la coproculture dans le groupe 2.**

✓ **La résistance des germes identifiés :**

Cinq germes identifiés étaient résistants aux quinolones, soit un pourcentage de 25% : E .coli dans 44,4%, E.coli à BLSE dans 22,2%, cocci+ dans 11,1%, klebsiella pneumoniae dans 11,1%, et acinobacter baumoniae dans 11,1%.

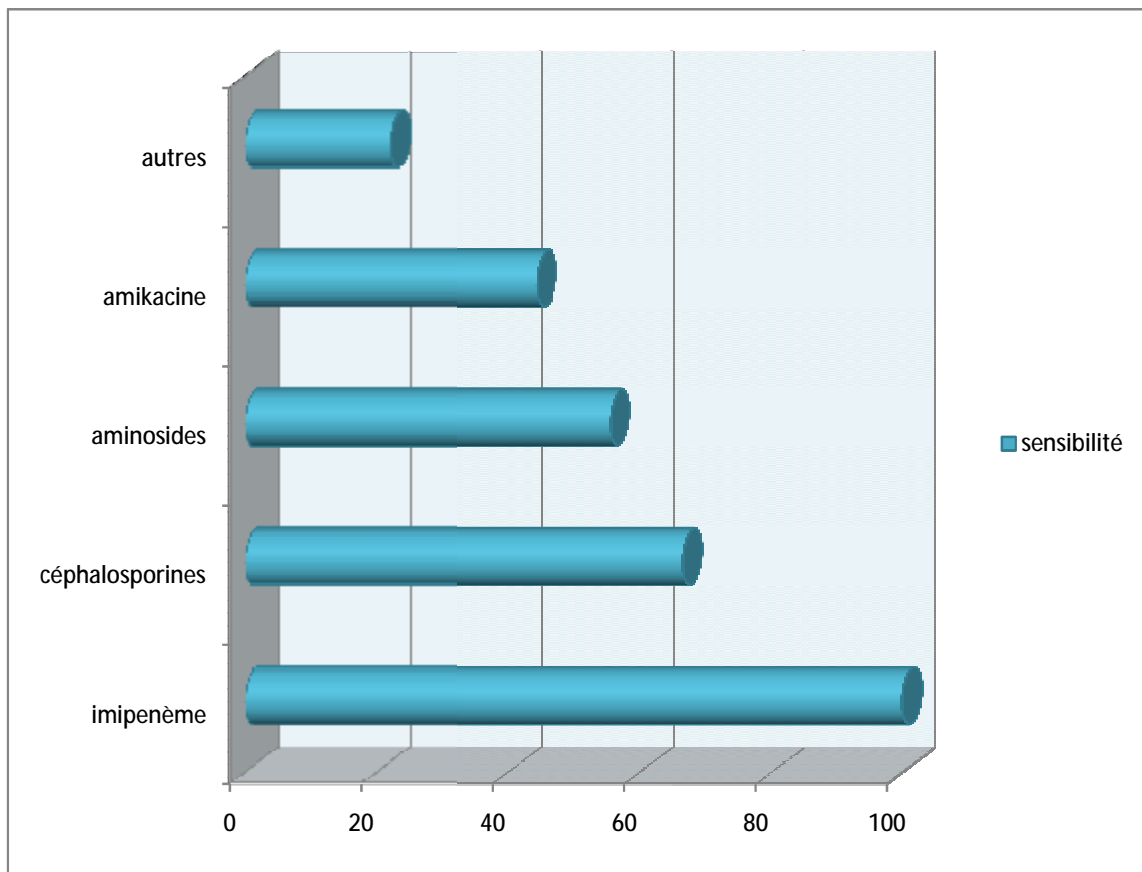
Le graphique 13 représente le taux de résistance des germes identifiés dans la coproculture aux quinolones dans le groupe 2.



**Graphique13 : Le taux de résistance des germes identifiés dans la coproculture aux quinolones dans le groupe 2.**

**✓ Sensibilité des germes résistants aux quinolones à d'autres familles des antibiotiques :**

Les bactéries résistantes aux quinolones étaient sensibles aux imipénèmes dans 100%, aux céphalosporines dans 66,6%, aux aminosides dans 55,5%, à l'amikacine dans 44,4%, et aux autres familles dans 22,2%.

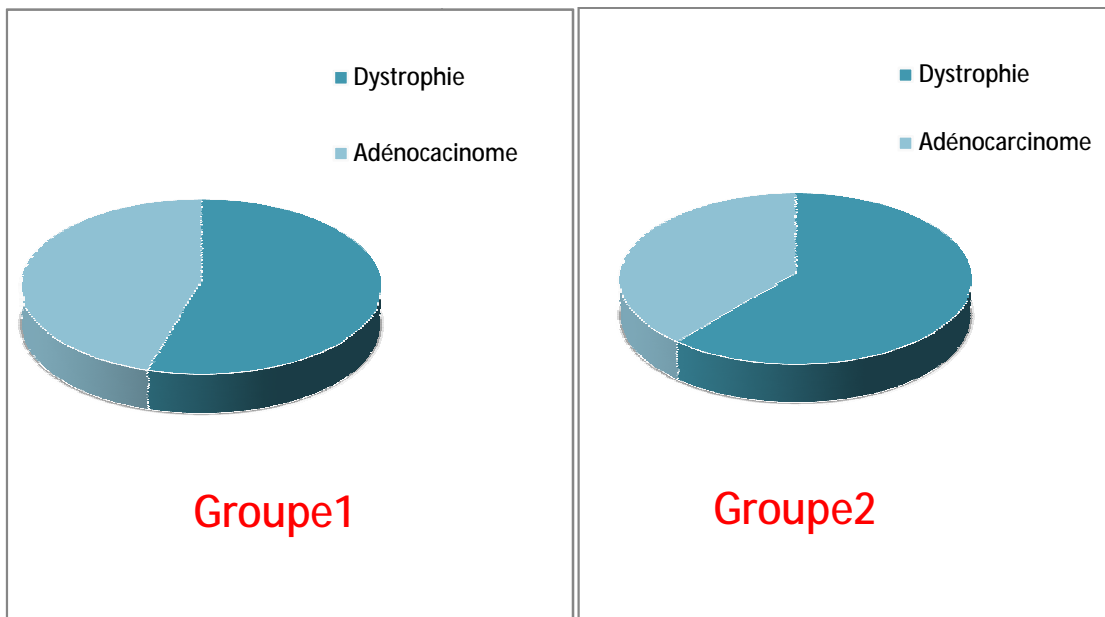


**Graphique14 : Sensibilité des germes résistants aux quinolones à d'autres familles des antibiotiques.**

✓ **Anatomopathologie :**

L'étude anatomopathologique des fragments biopsiques est revenue en faveur d'un adénocarcinome prostatique chez 15 patients (45,5%) dans le groupe 1 et chez 14 patients (38,9%) dans le groupe2 (p = 0.581). La différence statistique entre les deux groupes est non significative.

Le graphique15 illustre les résultats retrouvés.



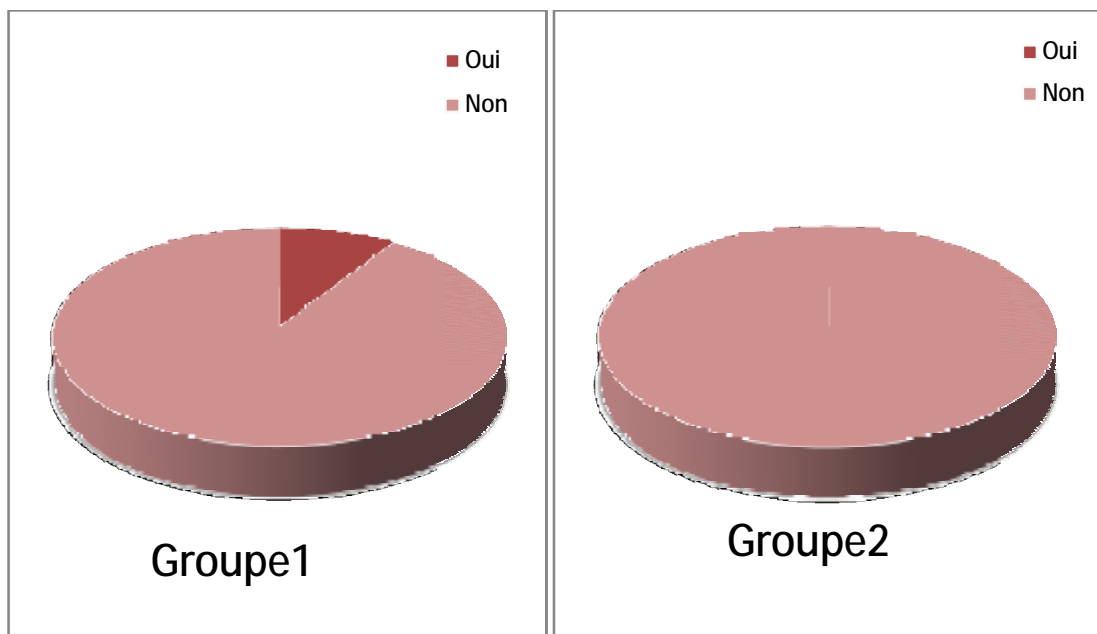
**Graphique15 : Résultats anatomopathologiques.**



#### 4-Incidence de la prostatite aigue en post-biopsie :

Trois patients dans le groupe1soit 9,1% ont présenté une prostatite aigue suspectée par la survenue d'un syndrome fébrile  $>38,5$  dans les 5 jours après la biopsie et confirmée par le toucher rectal et l'hémogramme (hyperleucocytose à PNN) et un syndrome inflammatoire (CRP élevée), dont un parmi eux a présenté un sepsis sévère résolu sous traitement médical à base d'amikacine et imipénème avec bonne évolution. Aucun patient (0%) dans le groupe 2 n'avait présenté une prostatite en post-biopsie ( $p = 0.104$ ) mais la différence statistique entre les deux groupes, n'est pas très significative.

Le taux d'incidence de la prostatite aigue après la biopsie dans les deux groupes est illustré dans le graphique16.



**Graphique16 : Le taux d'incidence de la prostatite aigue après la biopsie dans les deux groupes.**

# DISCUSSION

## **1-L'âge de réalisation des biopsies prostatiques:**

L'âge de réalisation des biopsies prostatiques diffère d'une série à l'autre. Elle dépend essentiellement des antécédents urologiques, notamment les antécédents familiaux, du début des signes urinaires et de la politique de dépistage des CaPs localisés. Il varie de 40 à 91 ans avec une moyenne de 65 à 69 ans. (Tableau 1)

En cas d'antécédents familiaux de CaP, l'Association Européenne d'Urologie recommande le dépistage du cancer à l'âge de 45 ans, tandis que l'Association Américaine d'Urologie (AUA) a baissé cet âge à 40 ans.

Dans notre série, l'âge moyen était 66 ans et 65 ans respectivement le groupe 1 et le groupe 2, avec des extrêmes de 50 et 84 ans.

**Tableau 1: Répartition de l'âge de la biopsie selon les auteurs.**

<b>Auteurs</b>	<b>Moyenne d'âge (ans)</b>	<b>Extrêmes</b>
MONDET [107]	66	40 - 85
MOZER [108]	66	66 - 71
CROS [109]	69	44 - 91
MONDET [110]	67,5	66,5 - 68,1
BARTHELEMY [111]	65,5	50 - 74

## **2-Les antécédents :**

Dans notre série, les antécédents prostatiques étaient retrouvés dans 18,2% et 30,6% respectivement le groupe 1 et le groupe 2. Ces antécédents ont été rapportés dans la littérature et représentent selon les séries de 6% à 46%.

**Tableau 2: Pourcentage des antécédents de pathologie prostatique chez les patients biopsiés en comparaison avec notre série.**

<b>Auteurs</b>	<b>Antécédents prostatiques en %</b>
Attyaoui [112]	20
Larre [113]	24
Mondet [114]	60

### **3-L'étude clinique:**

#### **▼ Le toucher rectal :**

Le TR représente un examen très important en urologie, il permet d'apprécier le volume et la consistance de la prostate.

C'est un outil de détection du cancer par la palpation d'un nodule prostatique. La plupart des CaP sont situées dans la zone périphérique et peuvent être détectées par le TR lorsque le volume est > 0,2 mL. Dans environ 18% des cas, le CaP est détecté par le seul TR suspect, quel que soit le taux de PSA [115]. Le TR suspect chez les patients présentant un taux de PSA < 2 ng / mL a une valeur prédictive positive de 5-30% [68]. Un TR anormal est associée à un risque accru de score Gleason plus élevé et est une indication de biopsie [116, 117].

Dans notre série, le toucher rectal était anormal dans 33,3% et 17,6% respectivement le groupe 1 et le groupe 2.

D'autres auteurs ont trouvé des pourcentages plus importants, notamment CROS [109] 61% des cas et BARTHELEMY [111] 67% des cas.

#### **▼ Le PSA total :**

L'utilisation de PSA comme marqueur sérique a révolutionné le diagnostic du CaP [118]. Le PSA est spécifique de la prostate mais non spécifique du CaP, par conséquent, il peut être élevé dans l'hypertrophie prostatique bénigne (HBP), la prostatite et d'autres affections non malignes. En tant que variable indépendante, le PSA est un meilleur prédicteur du cancer que le TR ou l'échographie transrectale [119].

Il n'existe pas de consensus défini pour mesurer le PSA [120]. Un taux élevé du PSA indique une plus grande probabilité de CaP. Beaucoup d'hommes peuvent avoir un CaP en dépit d'un faible taux de PSA sérique [121]. Le tableau 3 démontre la détection d' CaP avec Gleason > 7 et un taux faible de PSA, démontrant l'absence

d'un seuil optimal de PSA pour la détection d'un CaP non palpable mais cliniquement significatif.

On peut dire que nos résultats, concernant le taux de PSA chez les patients dont les biopsies prostatiques étaient positives, étaient identiques à la littérature du fait que nous avons noté qu'une fois le taux de PSA augmente, le pourcentage de cancer augmente aussi.

**Tableau 3: Risque du cancer de la prostate en fonction des taux bas du PSA**

PSA (ng/mL)	Risque CaP (%)	Gleason $\geq$ 7 CaP (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

#### ✓ L'échographie endorectale :

Actuellement, l'échographie endorectale est le meilleur moyen de guider les biopsies prostatiques. Elle fournit en outre des informations sur la taille et la forme de la prostate, la présence d'éventuelle lésion suspecte de la prostate ou des vésicules séminales.

L'échographie endorectale n'est pas un test de diagnostic précoce et ne doit pas être pratiquée dans cet objectif. Elle permet, au moment de la biopsie prostatique, la mesure du volume prostatique et parfois une appréciation des zones tumorales et de l'extension périprostatique [122].

## **4-Résultats anatomopathologiques :**

La réalisation des biopsies prostatiques est indispensable pour établir le diagnostic du CaP et apporter des précisions sur le volume tumoral, la localisation tumorale et les principaux facteurs pronostiques. Ils sont quantitatifs et qualitatifs : longueur de chaque biopsie et celle du cancer, grades et score de Gleason, nombre de biopsies positives avec leur siège et localisation, présence de tumeur dans les espaces périprostatiques, et l'envahissement nerveux.

En effet, si la biopsie prostatique est le gold standard pour le diagnostic positif de CaP, sa sensibilité reste faible : 39% à 52% [123]. Il est montré que la première série de biopsies peut manquer 15% à 35% des cancers significatifs [124]. Une autre étude a montré que 13% à 41% des patients ayant une première série de biopsies négatives, ont un cancer sur la deuxième série de biopsies [125].

Ainsi, les moyens proposés jusqu'à maintenant pour augmenter le taux de détection du CaP sont les suivants :

-La réalisation de biopsies de saturation [126, 127] : De tels protocoles sont très controverses :

Pour Scattoni, ces protocoles permettent un meilleur échantillonnage de la prostate et permettent d'augmenter le taux de détection du CaP sans augmenter la morbidité.

Cependant une étude récente, menée par Ashley et al. met en avant de nombreux inconvénients à pratiquer de tels schémas biopsiques. Ils ne permettent pas de diagnostiquer plus de tumeurs, sont plus coûteux, et source d'inconfort pour les patients qui ont besoin le plus souvent d'une sédation consciente. Enfin, ces procédures augmentent la morbidité (rétention aigue d'urine et hématurie plus fréquentes).

-La répétition 2, 3, ou 4 fois des biopsies prostatiques : Zackrisson a montré, chez les patients ayant une persistance d'élévation du PSA et ayant déjà bénéficiés de biopsies prostatiques, que le taux de détection du cancer décroît à chaque série

biopsique successive : 23%, 17.6%, 11,7%, 8,7%, et 0% respectivement au premier, deuxième, troisième, quatrième et cinquième series de biopsies [128]. Toujours d'après cet auteur, cette procédure serait susceptible de détecter un plus grand nombre de cancers non significatifs (surdiagnostic), avec les risques de surtraitement et de morbidité qui en découlent.

-L'utilisation du doppler ou des agents de contraste compte tenu de la faible sensibilité de l'échographie pour détecter les lésions tumorales, certains auteurs ont proposé de s'aider du doppler couleur pour guider les prélèvements. Des études ont montré que l'addition du doppler couleur n'apportait pas d'information supplémentaire comparativement aux biopsies échoguidées, alors que d'autres études tendent à montrer le contraire [129]. Pour Remzi et al. [130] le doppler pulsé à l'avantage de présenter une bonne valeur prédictive négative, ce qui permettrait de réduire le nombre de biopsies négatives.

Plus récemment, certains auteurs ont démontré que des biopsies ciblées par l'injection intraveineuse de microbulles pouvaient détecter un nombre de tumeurs égal à celui détecté par des biopsies systématiques, réduisant de 50% le nombre de prélèvements.

Malheureusement cette technique est peu spécifique [131].

Les résultats des données de la littérature sont illustrés par le tableau suivant.

**Tableau 4 : Taux de détections des biopsies transrectales de la prostate.**

Auteur	Nombre de prélèvements	Positivité des biopsies
Elabbady [132]	12 prélèvements	36,4%
Gore [133]	10 prélèvements	40%
Bregante [134]	12 prélèvements	36,96%
Benatta [135]	12 prélèvements	49.2%
Attyaoui [136]	12 prélèvements	39%
Presti [137]	12 prélèvements	44%

## **5-Les complications de la biopsie prostatique :**

A la fin de la biopsie, il faut contrôler l'absence d'hémorragie persistante et donner les informations au patient concernant les complications possibles.

Le taux de complications graves liées à la pratique des biopsies a été estimé récemment en France à moins de 2% [138, 139].

La complication la plus grave est de type infectieux et consiste en une bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque vital par choc septique en l'absence d'antibiothérapie parentérale précoce. Il peut aussi s'agir d'une prostatite aigue isolée associant des signes généraux avec fièvre frissons et des signes urinaires à type de brûlures mictionnelles et pollakiurie. Ces risques infectieux sont diminués par l'utilisation de L'antibioprophylaxie [139].

Une hospitalisation avec bi-antibiothérapie parentérale précoce est nécessaire en cas de fièvre au-dessus de 38,5°C, de malaises ou des frissons, ou signes urinaires.

Les complications à type de rectorragies, d'hématurie ou d'hemospermie sont très fréquentes ; elles cèdent habituellement rapidement en quelques heures, mais peuvent durer plusieurs jours. La compression par la sonde d'échographie pendant 5 à 10 minutes peut être utile. Le recours à un geste de suture ou de décaillotage pour faire céder une hémorragie rectale ou urinaire importante consécutive à la biopsie est exceptionnel [140].

Dans notre série, le taux d'incidence de prostatite aigue après biopsie était de 9,1% et 0% respectivement chez le groupe 1 et le groupe 2.



**Tableau 5: les différentes complications selon les équipes.**

Auteurs	Taux des complications	Nature des complications
AUBERT [141]	48 cas	Fièvre
	10 cas	septicémie
	2 cas	Abcès prostatique
	15 cas	RAU
	13 cas	Hématurie
SOW [139]	6 cas	Hématurie de petite abondance
	1cas	Hématurie avec caillots
MOZER [142]	0 cas	

Pour traiter cette complication infectieuse, le dilemme est le suivant: soit utiliser la même molécule que celle de l'antibioprophylaxie en arguant du fait que les fluoroquinolones ont une excellente diffusion dans le parenchyme prostatique, que leur résistance est rarement induite par une monodose, et que la demi-vie de la molécule est insuffisante pour traiter l'infection ; soit utiliser d'autres molécules même si la diffusion intra-prostatique est moins bonne en se basant sur l'hypothèse que le patient a probablement développé une infection à germe résistant à l'antibiotique utilisé en antibioprophylaxie .

Les germes responsables identifiés dans notre série sont prédominés par l'E.Coli ce qui confirment les données de la littérature [143, 144].

Dans la littérature, le taux de résistance des E.Coli au cours des infections urogénitales communautaires varie de 5 à 22% pour les quinolones et de 8 à 33% pour le cotrimoxazole [143, 144, 145, 146].

Pour la gentamicine la résistance de l'E. Coli a évolué depuis 10 ans, passant de 10% en 1998 à 20-25% en 2007 [147].

Au cours des prostatites aiguës après biopsies, TAL [142] retrouvaient une résistance complète aux fluoroquinolones chez les patients ayant une prophylaxie par ces molécules et ils l'expliquent par la sélection bactérienne

engendrée par cet antibiotique. Ils ont également remarqué dans leur étude une sensibilité élevée approchant les 100% d'E.Coli aux C2G et C3G et à l'amikacine.

La rétention aiguë d'urines après BP est une complication rarement décrite dans la littérature [142] ; elle ne figure d'ailleurs pas sur la fiche de consentement éclairé rédigé par l'Association Française d'Urologie.

Appart les complications déjà évoquées, quatre cas de méningite ont été décrits dans la littérature après les biopsies prostatiques, dont un décès [148].

Les manifestations graves (septicémie, décès) sont devenues rares, sauf en cas de retard thérapeutique ou chez le diabétique, les dialysés chroniques et les immunodéprimés.

## **6-L'antibioprophylaxie :**

Les données de la littérature ont clairement démontré que le taux des infections, notamment urinaires et des prostatites après biopsie prostatique était élevé (jusqu'à 25 %) lorsqu'aucune antibioprophylaxie n'était administrée [149, 150, 151]. Les différents comités d'experts s'accordent ainsi sur la nécessité d'administrer une antibioprophylaxie dans cette indication [152,153, 154].

Par définition, l'antibioprophylaxie doit être brève, et en période opératoire le plus souvent, parfois 24 heures et exceptionnellement 48 heures [153].

Malgré son activité à spectre élargi, la commodité d'utilisation et la bonne diffusion des fluoroquinolones dans le parenchyme prostatique font de la ciprofloxacine une molécule d'antibioprophylaxie de choix dans le cadre des biopsies de prostate. Dans cette indication, la dose unique a démontrée son efficacité [155, 156]. Il est ainsi recommandé de l'administrer en monodose une à deux heures avant les prélèvements biopsiques. C'est uniquement en cas de

facteurs de risque infectieux (immunodépression, antécédent de prostatite) qu'il est proposé de la prolonger plusieurs jours [153, 154, 155].

Les patients porteurs de valvulopathie cardiaque ou de prothèse valvulaire justifient quant à eux d'une prophylaxie de l'endocardite bactérienne : amoxicilline 2g intraveineuse puis gentamicine 1,5mg kg<sup>-1</sup> intraveineuse ou intramusculaire dans l'heure précédant le geste puis 1g per os d'amoxicilline six heures plus tard [157].

Aron et al. ont confirmé l'efficacité de l'antibioprophylaxie en dose unique. Dans leur étude prospective contre placebo, l'incidence des complications infectieuses passait de 25,3% à 7,6% respectivement sans et avec antibioprophylaxie par dose unique de ciprofloxacine et tinidazole. Dans une étude prospective de Kapoor et al. , seuls 3% des patients ayant reçu une antibioprophylaxie monodose présentaient une bactériurie contre 8% en l'absence de prophylaxie, ( $p=0,009$ ) et 3% une infection urinaire symptomatique (contre 5% dans le groupe placebo) [158].

Isen et al. trouvaient également une différence significative en randomisant 91 patients en 3 groupes : Antibioprophylaxie monodose par ofloxacine ou triméthoprim-sulfaméthoxazole et un groupe placebo. La différence entre les groupes de prophylaxie et le groupe contrôle étaient significative dans les deux cas ( $p > 0,002$ ,  $p < 0,005$ ) [159].

Les études reprenant le principe de cette antibioprophylaxie en dose unique sont résumées dans le tableau suivant.

**Tableau 6: Antibioprophylaxie par dose unique: publications.**

Références	Nombre de patients	Antibiotique donné	Infection urinaire	Fièvre
Aus et al [160]	245	Norfloxacine	27(11%)	-
Noberg et al [161]	148	Norfloxacine	9(6,5%)	5(3,5%)
Kapoor et al [158]	227	Ciprofloxacine	6(3%)	0%
Ison et al. [159]	42	Ofloxacine	2(4,76%)	-
Aron et al. [162]*	79	Norfloxacine+ Tini dazole	6(7,6%)	2(2,5%)
Merlet et al. [163]	188	Norfloxacine+Met ronidazole	13(7%)	12(6,3%)
Sabbagh et al. [164]	181	Ciprofloxacine ou levofloxacine	0	1(0,55%)

\* Etude randomisées contre placebo

On constate cependant que malgré ces recommandations établies, les pratiques en matière d'antibioprophylaxie sont très inégales et les résultats de cette étude prospective et multicentrique devraient être un argument supplémentaire pour les respecter.

Une étude nord-américaine a évalué les pratiques de 900 urologues quant à la prise en charge des biopsies de prostate. Parmi eux, 98,6 % entouraient leur geste d'une antibioprophylaxie. Onze antibiotiques différents étaient prescrits, dont 93,3 % par voie orale et 3,3 % par voie intramusculaire, selon 20 dosages et 23 durées d'administration différentes (d'un à 17 jours). Parmi eux, 81 % réalisaient un lavement évacuateur préalable [165].

Même si l'on constate une amélioration de la qualité des prescriptions ces dernières années, celle-ci reste insuffisante puisqu'une récente étude néerlandaise confirme que seulement 27 % des antibioprophylaxies prescrites aux Pays-Bas sont en dose unique et que dans la majorité des cas, elles s'étendent sur trois ou quatre

jours. Les quinolones sont cependant prescrites dans 97 % des cas alors qu'en 1997 elles n'atteignaient que 50 % [166].

Dans la région centre de la France, 5 % des biopsies étaient réalisées en 2001 sans antibioprophylaxie et quand elle était prescrite, il s'agissait d'une fluoroquinolone dans 79 % des cas associée à une autre classe d'antibiotique dans 16 % des cas [167].

Cependant, dans cette indication, les conclusions des premières études comparant les durées d'antibioprophylaxie, en faveur d'un allongement de la durée d'administration de l'antibioprophylaxie, pourraient expliquer les dérives de prescriptions actuelles.

Devant l'absence de standardisation des pratiques et face à ces études qui remettaient en cause les principes de base de l'antibioprophylaxie, Sabbagh et al. ont mené un essai prospectif randomisant 363 patients en deux groupes d'antibioprophylaxie d'un jour ou de trois jours. Évalués par questionnaire téléphonique sur la survenue de complications, seulement deux patients avaient présenté une hyperthermie avec bactériémie sans signes cliniques urinaires, un dans chaque groupe (soit 0,55 % des patients). Aucune infection urinaire symptomatique n'avait été rapportée [168].

De même, d'autres études randomisées montraient que la prolongation d'une antibioprophylaxie par ciprofloxacine et tinidazole pendant trois jours ne modifiait pas l'incidence des complications infectieuses symptomatiques (2,6 % d'infections fébriles dans chaque groupe) et n'offrait ainsi aucun bénéfice supplémentaire [169].

Alors que le protocole classique prévoyait l'administration de la première dose de ciprofloxacine deux heures avant le geste, les réalités de la pratique quotidienne font qu'en moyenne, cette première dose fut administrée 2h50 ( $\pm$ 1h19) et 3h06 ( $\pm$ 1h26) avant les biopsies respectivement pour les patients du groupe 1. Il

est actuellement recommandé d'administrer la première dose au plus tôt 120minutes et idéalement 30minutes avant le geste.

Une récente étude semble cependant démontrer que l'administration d'une antibioprophylaxie après le geste chirurgical, c'est à dire après la contamination, ne modifie pas la fréquence de survenue des événements infectieux [170].

Notre étude prospective a montré qu'il n ya pas de différence statistiquement significative entre l'utilisation d'une antibioprophylaxie ciblée aux germes retrouvés dans la coproculture (G2) et l'antibioprophylaxie classique monodose à base de ciproxine 500mg 2heures (G1) avant la biopsie prostatique.

Bien que le taux d'incidence de prostatite aigue après la biopsie était de 0% et 9,1% respectivement dans le G2 et le G1. Le modèle statistique utilisé dans notre série n'a pas montré de différence très significative entre les deux groupes. Ce ci peut être expliqué par le nombre limité des patients inclus dans l'étude.

Il n'y a donc pas d'argument permettant de justifier l'intérêt d'une antibioprophylaxie ciblée ni d'autres modifications d'administration de l'antibioprophylaxie lors de la biopsie prostatique. Cependant, les critères de non-inclusions de notre étude excluent une catégorie des patients présentant un risque accru de complications infectieuses (immunodépression, corticothérapie au long cours, diabète non équilibré, etc...) et les taux de complications infectieuses auraient pu être plus élevés s'ils avaient été inclus. Ces patients pourraient éventuellement justifier une adaptation de l'antibioprophylaxie administrée [171]. La réalisation d'études randomisées et ciblées sur cette catégorie de patient permettrait de préciser l'attitude à adopter pour ces catégories de patients. Les sujets à risque d'endocardite nécessitent quant à eux une prophylaxie spécifique et adaptée [157]. La recherche et l'identification de facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones pourraient justifier une adaptation de la molécule choisie, après

discussion entre chirurgiens, anesthésistes, infectiologues et microbiologistes, en fonction de l'écologie bactérienne locale.

Cependant Deepak B. et al [172] dans une étude retrospective comprenant 592 patients dont 445 (75,1%) ayant subi une coproculture. Le but était l'étude de la prévalence de résistance des coliformes aux antibiotiques. Les auteurs concluent qu'il existe un niveau relativement élevé de résistance des coliformes de la flore intestinale à la Ciprofloxacine et coamoxiclav respectivement 10,6% et 13,3%, et très faible pour l'amikacine (0,2%). La coproculture fournit des informations utiles pour connaître l'antimicrobien approprié pour la prophylaxie lors des biopsies prostatiques.

Hanna MY et al [173], dans une étude prospective comportant 3600 patients en NorwichUK, approuvent l'utilisation de la coproculture et l'antibioprophylaxie ciblée mais insistent surtout sur le fait que les entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine restent rares dans la flore intestinale de la population étudiée, ce qui signifie que les quinolones restent efficaces comme prophylaxie et que chaque hôpital voire chaque service doit évaluer périodiquement sa propre flore bactérienne incriminée et mener une stratégie antibactérienne propre et spécifique.

## **7-La flore bactérienne incriminée:**

Lors des biopsies prostatiques réalisées par voie transrectale, l'aiguille traverse la paroi intestinale. Ainsi, la contamination du parenchyme prostatique est secondaire à l'introduction de germes de la flore fécale dans la prostate plutôt que la conséquence d'une éventuelle bactériurie présente lors de la ponction. Des études avaient démontré cette absence de corrélation entre la bactériurie précédant le geste et une éventuelle bactériémie ou bactériurie secondaire. La prophylaxie n'a pas pour objectif d'éviter cette contamination mais permet de limiter le développement des germes au sein de la glande après leur inoculation. Les bactéries responsables les plus fréquemment identifiés sont les *Escherichia coli*, suivis des Entérocoques et des Klebsielles, le Cocci à Gram positif, les BLSE et les Enterocoques. Les germes anaérobies tels que les *Bacteroides fragilis*, *Clastridium*, *Peptococcus*, *Peptosterptococcus* peuvent plus rarement être rencontrés [174].

Dans notre étude, le germe le plus identifié était l'*Escherichia coli*.

Rappelons que l'antibioprophylaxie n'est que l'une des nombreuses mesures aidant à lutter contre le risque infectieux en post opératoire, elle ne doit en aucun cas se substituer aux autres règles élémentaires d'hygiène et de technicité du geste. Le lavement rectal est une mesure dont le bénéfice est débattu et actuellement non prouvé. Des études affirment qu'en l'absence d'antibioprophylaxie, le lavement diminue le risque de bactériémie post biopsies [174]. Le lavement n'apporte pas d'avantage quand le geste est couvert par une antibioprophylaxie, il augmentera la pénibilité du geste et l'inconfort des patients [175].



## **8-L'émergence de la résistance bactérienne :**

Même si actuellement les micro-organismes responsables d'infections urinaires sont dans la majorité des cas sensibles aux fluoroquinolones

[176, 177], la proportion de germes fluoroquinolones-résistants et multirésistants est croissante depuis plusieurs années. Une explication à cette augmentation des résistances est qu'il existe une relation entre la sensibilité des germes aux quinolones et l'élargissement de leur prescription [176, 177]. Notons qu'une seule dose de ciprofloxacine suffit à augmenter le niveau de résistance bactérien [178]. Les antécédents d'hospitalisation, d'antibiothérapie et d'infections urinaires sont également des facteurs influençant la sensibilité des E. coli aux antibiotiques utilisables par voie orale [179].

La présence de germes résistant à la molécule utilisée en prophylaxie est une des causes pouvant expliquer l'inefficacité de la prévention. Aussi, les facteurs de risques de résistance sont à rechercher chez chaque patient et leur identification doit faire craindre un échec de l'antibioprophylaxie. Il n'existe dans ces cas aucune recommandation particulière. Pourrait alors se discuter d'assurer la prophylaxie anti-infectieuse par une autre classe d'antibiotique.

Par exemple, l'efficacité de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole dans cette indication a été prouvée dans une étude prospective randomisée contre placebo [180]. Sa prescription est d'ailleurs une alternative aux fluoroquinolones, recommandée par l'Association européenne d'urologie [181]. Cependant, en raison de la fréquence actuelle des résistances à cet antibiotique (21 % des souches d'E. coli communautaires sont résistantes au cotrimoxazole) [182], leur utilisation à titre systématique ne nous semble pas prudente.

Quoi qu'il en soit, les alternatives aux fluoroquinolones doivent être discutées localement entre urologues, anesthésistes, infectiologues, microbiologistes et pharmaciens, en fonction de l'évolution de l'écologie bactérienne hospitalière.

Elles devraient faire l'objet de protocoles écrits, et validés par le CLIN. Leur efficacité doit régulièrement être réévaluée par une surveillance des taux d'infections postopératoires et des bactéries responsables.

#### **Ø Résistance de l'E.coli aux quinolones :**

L'E.coli reste le principal responsable des infections urinaires nosocomiales. Les infections urinaires à E. coli diminuent régulièrement depuis 10 ans et cette décroissance se fait au profit d'autres germes notamment les Entérocoques dont la fréquence a augmenté de 2% [183].

Il y a de nombreuses preuves de la relation entre consommation des antibiotiques et résistances aux antibiotiques [184]. Les données générées par ESAC (European surveillance of antimicrobial consumption) ont montré que la France était en 2001 le premier pays prescripteur de pénicillines en Europe [185]. On note depuis 1990 une diminution significative des sensibilités aux pénicillines A et au cotrimoxazole d'E.coli (respectivement 73,1% et 91,6% en 1990 à 62,8% et 80% en 1995). La sensibilité aux quinolones, aux céphalosporines de 3ème génération et à la fosfomycine est élevée, sans diminution significative depuis 1990.

La France se situe au premier rang des pays Européens en terme de résistance du pneumocoque à la pénicilline G, au 18 ème concernant la résistance de E. coli à la ciprofloxacine [186].

Selon une étude turque l'âge, l'utilisation de fluoroquinolones dans les 12 mois précédents et la sévérité de l'infection sont corrélés à la résistance de E. coli aux fluoroquinolones [187].

Dans cette étude le taux de résistance était largement supérieur à celui retrouvé en France avec 17% des souches responsables d'infections urinaires non sévères et 38% en cas d'infection sévère [188]. En revanche la prise récente de fluoroquinolone et la sévérité de l'infection étaient des facteurs assez constamment retrouvés dans la résistance d'E.coli.

La présence d'une sonde urinaire au long cours augmente aussi le risque de résistance de l'E.coli [189].

Le diabète augmente le risque d'infection urinaire [190]. Il semble que les malades diabétiques soient plus exposés aux infections sévères [190]. Compte tenu du faible effectif de diabétique dans les deux groupes, il ne nous a pas été possible de vérifier ce résultat dans notre étude.

Une étude a montré que l'augmentation d'utilisation des quinolones entre deux périodes avait impliqué l'augmentation des résistances E. coli à la fois à l'hôpital et en pratique de ville [191].

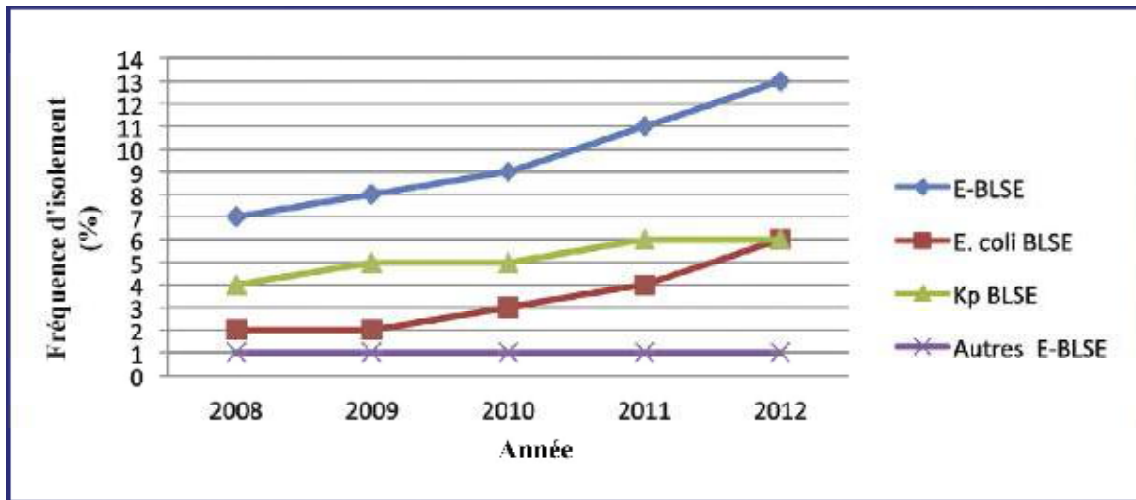
La diminution de consommation d'une variété d'antibiotique entraîne la diminution des résistances à celui ci [192]. Selon KARACA, la consommation de cotrimoxazole était diminuée entre 1994 et 2003 du fait d'un taux de résistance anormalement élevé (69,3% de résistance d'E. coli au cotrimoxazole en 1996) [193]. En 2003 le taux de résistance diminuait jusqu'à 38,5% ( $p < 0.001$ ).

La diminution de consommation d'antibiotiques, notamment des quinolones, doit rester un objectif important de notre pratique professionnelle afin de diminuer les taux de résistances bactériennes.

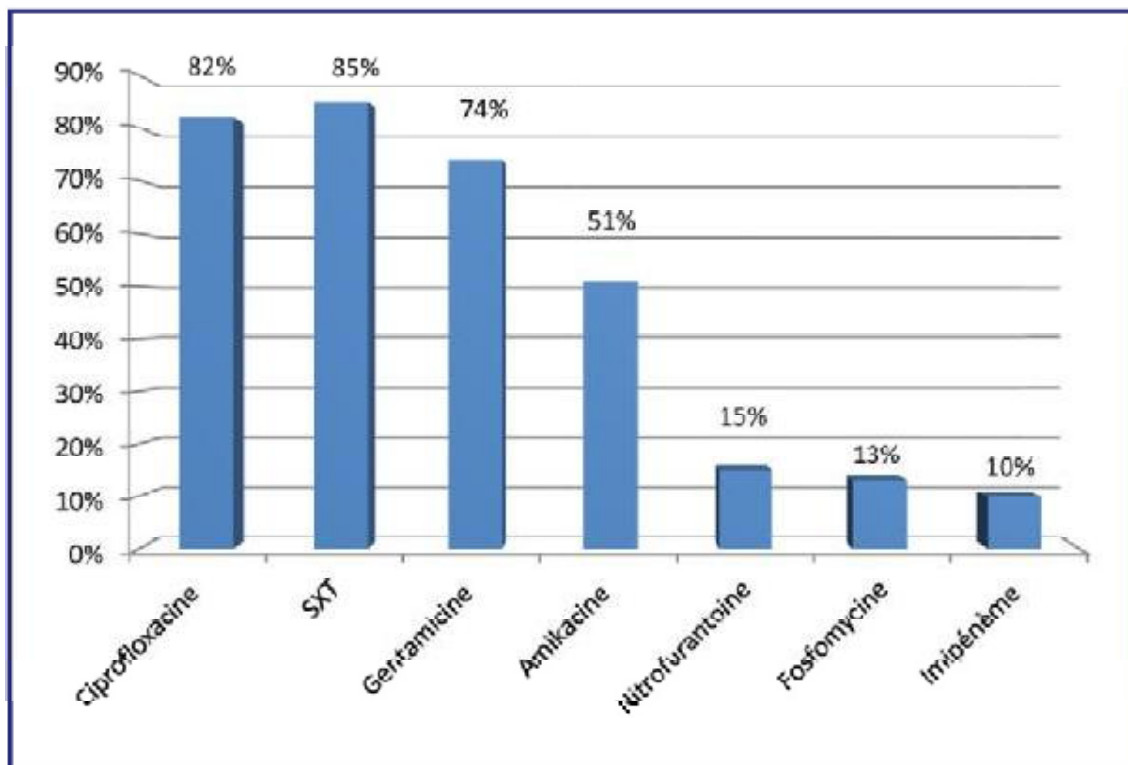
La connaissance des taux de résistance dans les services permet d'adapter les antibiotiques prescrits et de surveiller l'écologie bactérienne, ceci devrait devenir une priorité des services d'urologie à l'approche de l'évaluation des pratiques professionnelles.

### **Ø Evolution du profil de résistance des BLSE :**

Depuis leur première découverte en 1983, les E-BLSE ont été largement diffusées dans le monde avec des fréquences d'isolement variables d'un hôpital à l'autre et même d'un service à l'autre au sein de la même institution hospitalière. L'implication des E-BLSE dans les infections urinaires tant communautaires que nosocomiales constitue un réel problème de santé publique [193]. La connaissance du profil épidémiologique local des E-BLSE ainsi que leur niveau de résistance actuel aux antibiotiques est nécessaire pour adapter le protocole d'antibiothérapie des infections urinaires aux données épidémiologiques locales. Les résultats d'une étude rétrospective d'une durée de cinq ans, concernant toutes les souches non redondantes d'E-BLSE isolées à partir des prélèvements urinaires, à visée diagnostique, adressés au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Avicenne de Marrakech ont mis en évidence une évolution inquiétante de la fréquence d'isolement des E-BLSE uropathogènes dans la région. En effet, cette fréquence a atteint 13 % en 2012. Des fréquences similaires (dépassant 10%) ont été enregistrées en Grèce, Turquie, Italie et Portugal [194].



**Figure 16 :** Évolution des entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi (E-BLSE) au cours des 5 années de l'étude.



**Figure 17 :** Co-résistance des entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi (E-BLSE) aux différents antibiotiques testés en 2012.

En France et sur l'île de la Réunion, la fréquence d'isolement des E-BLSE était de 5,8 % en (2006/2007) contre 2 % en (1997/1998) [194]. D'après Lahlou et al., cette prévalence était de 9 % entre 2006 et 2008 à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès, Maroc [196] et a augmenté pour les quinolones et diminué pour l'Amikacine en 2016.

Plusieurs études ont mis en évidence queles souches de *K. pneumoniae* et d'*E.coli* étaient les plus fréquemment responsables de la production des BLSE [196, 197]. En 2008, la fréquence d'isolement de *K. pneumoniae* était supérieure à celle d'*E.Coli*. L'importante augmentation en cinq ans des souches d'*E.coli* a rendu la fréquence d'isolement de ces deux espèces comparable en 2012. Cette augmentation rapide des souches d'*E. coli* productrices de BLSE a été aussi constatée dans de nombreuses études européennes [196, 197].

Le taux élevé (82 %) de co-résistance des E-BLSE à la ciprofloxacine a confirmé la forte résistance des E-BLSE aux quinolones [198]. L'augmentation de la résistance des E-BLSE aux quinolones dans le monde entier compromet l'utilisation de cette classe d'anti-infectieux très utilisée en pratique quotidienne. Le pourcentage des E-BLSE résistantes à la gentamycine (74 %) était supérieur à celui à l'amikacine (53 %). La sensibilité des E-BLSE aux aminosides varie en fonction du type de lactamases produites [199].

Ces niveaux inquiétants de corésistance aux antibiotiques sont principalement la conséquence de la pression de sélection due à la prescription massive et l'usage souvent abusif des antibiotiques à large spectre (B-lactamines, fluoroquinolones..) [200].

L'importante résistance des E-BLSE à de nombreuses familles d'antibiotiques réduit considérablement les options thérapeutiques et entretient une hausse continue de la prescription des carbapénèmes et notamment de l'imipénème. En

2012, 10 % des E-BLSE uropathogènes isolées étaient résistantes à l'imipénème. L'ensemble de ces souches résistantes à l'imipénème appartenait à l'espèce *K. pneumoniae*, soit 20 % de l'ensemble des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE isolées durant la même année. Selon Barguigua et al. la résistance à l'imipénème pour les souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE dans le milieu communautaire au Maroc était de 14,7 % [201, 202]. Les souches d'*E.coli* productrices de BLSE posent moins de problèmes d'impasses thérapeutiques que celles de *K. pneumoniae*, car leur sensibilité aux carbapénèmes reste stable. Sur la base d'études rétrospectives et prospectives, les carbapénèmes possèdent une très bonne activité contre les E-BLSE [202]. Cependant, il est essentiel d'insister sur l'usage rationnel des carbapénèmes car il n'ya pas de nouveaux antibiotiques disponibles dans l'avenir proche pour le traitement des infections à E-BLSE. Parmi les molécules substitutives des carbapénèmes proposées pour le traitement des infections par E-BLSE, on peut citer les C3G, les C4G, les céphamycines, l'association B-lactamine—inhibiteur de B-lactamases et la tigécycline. Malgré le rôle important que peuvent jouer ces molécules dans le traitement des infections urinaires à E-BLSE, peu de données cliniques sont disponibles et donc l'activité de ces molécules reste sous-évaluée.

Au vue de la diffusion rapide de souches d'E-BLSE et des conséquences médico-économiques engendrées, notre hôpital devrait mettre en place des moyens préventifs du risque de transmission de bactéries multirésistantes par des programmes de sensibilisation quant au bon usage des antibiotiques, au dépistage de portage de bactéries multirésistantes ainsi qu'à l'isolement géographique et technique pour les patients ayant un prélèvement bactériologique positif à un germe. Ainsi, une bonne connaissance des taux de résistance dans les services perm et d'adapter les antibiotiques prescrits et de surveiller l'écologie bactérienne, ceci

devrait devenir une priorité des services d'urologie à l'approche de l'évaluation des pratiques professionnelles.

Dans le groupe 2 de notre étude, deux patients ont présenté des E. coli avec BLSE sensibles aux imipénèmes et à l'amikacine et par conséquent l'antibioprophylaxie était efficace. Chez les 3 patients ayant présenté des évènements infectieux nous n'avons pas pu isoler les germes responsables car le traitement était empirique et l'évolution était favorable.

L'utilisation de la coproculture dans notre série avec antibioprophylaxie ciblée semble être efficace, puisque nous n'avons enregistré aucun évènement infectieux dans le G2, bien que les résultats statistiques étaient non significatifs.



# CONCLUSION

Cette évaluation prospective et randomisée du type et de l'efficacité de l'antibioprophylaxie encadrant les biopsies de prostate, n'a pas permis de confirmer statistiquement qu'une administration d'une antibioprophylaxie ciblée aux germes retrouvés dans la coproculture était plus efficace et plus significative qu'une antibioprophylaxie classique à base de ciproxine 500mg en monodose. Cependant aucun patient du G2 n'a présenté un évènement infectieux versus 3 patients du G1. Cette absence de différence significative est probablement dûe au nombre limité des patients inclus dans l'étude.

Ainsi, l'administration d'une antibioprophylaxie ciblée ne limiterait pas donc la survenue des complications infectieuses en post biopsie, notamment, la prostatite aigue et aussi l'émergence de souches bactériennes résistantes dans un contexte où la préservation de l'écologie bactérienne reste actuellement une préoccupation constante.

Dans le cadre de l'antibioprophylaxie encadrant les biopsies de prostate, retenons que :

- Ø L'utilisation de fluoroquinolones est largement recommandée.
- Ø Seule l'identification de facteur de risque de résistance aux quinolones justifierait l'utilisation d'une autre famille d'antibiotique.
- Ø Le délai d'administration se situe entre 1 et 2 heures avant le geste.

Il n'y a pas lieu de prolonger son administration au-delà de la dose uniquercommandée.

- Ø Les patients porteurs d'une cardiopathie à risque d'endocardite bactérienne justifient d'une antibioprophylaxie spécifique.
- Ø La politique d'antibioprophylaxie doit donc être établie sous forme de protocole écrit, précisant en fonction de l'écologie bactérienne locale, la molécule retenue en alternative en cas d'allergie ou de facteurs de résistance aux fluoroquinolones.

L'écosystème bactérien rectal chez l'homme marocain est dominé par l'E. Coli, les BLSE.

L'analyse écologique bactérienne d'un service est l'unique indicateur des taux de résistance d'E.coli aux fluoroquinolones. Les facteurs prédictifs retrouvés de résistance aux fluoroquinolones ont été : la prise récente de fluoroquinolone et la sévérité des infections. La présence de l'un de ces facteurs doit remettre en question la prescription de fluoroquinolones et faire préférer une autre classe d'antibiotique.

Notre étude a apporté une preuve supplémentaire de la nécessité de contrôler notre consommation de quinolones et de l'évaluation périodique de l'écologie bactérienne des structures hospitalières et de la population concernée.

# RESUMES

## RESUME

**Objectifs :** Présenter les résultats préliminaires d'une étude comparant l'incidence des prostatites aiguës au décours des biopsies prostatiques après une antibioprophylaxie classique à base de ciprofloxacine 500 mg en monodose versus une antibioprophylaxie ciblée, dirigée par écouvillonnage rectal et coproculture.

Prendre une idée sur l'écosystème bactérien rectal chez l'homme marocain, et évaluer le taux de résistance d'E.coli et des Bétalactamases à spectre étendu aux quinolones.

**Matériels et méthodes :** A partir de septembre 2014 nous avons initié un essai clinique prospectif et randomisé en double aveugle. Les patients candidat à une biopsie de la prostate dans le service d'urologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès étaient randomisés en deux groupes recevant soit une antibioprophylaxie courte en dose unique de 500 mg de ciprofloxacine débutée deux heures avant le geste (groupe1, n=40), soit un antibiotique ciblant les germes retrouvés dans l'examen de coproculture (groupe2, n=40). L'évaluation avant la biopsie était faite par le remplissage d'un dossier médical type, comprenant les caractéristiques du patient, le taux de PSA, les données du toucher rectal, les données de l'échographie prostatique, les scores IPSS et IIEF. Un ECBU et une coproculture par écouvillonnage rectal sont réalisés à la recherche de germes résistants aux fluoroquinolones. Chez les patients du groupe 1, la biopsie était réalisée d'emblée par contre pour les patients du groupe 2, la biopsie n'était réalisée qu'après avoir reçu le résultat de la coproculture. L'antibiotique utilisé chez le groupe 2 dépendait du profil de résistance des germes rectaux. Le critère principal de jugement dans notre étude était la survenue d'une prostatite aiguë : suspectée par syndrome fébrile > 38,5

dans les 5 jours après la biopsie et confirmée par le toucher rectal et/ou le syndrome inflammatoire biologique.

Toutes les données sont recueillies sur un fichier Excel et l'analyse statistique était réalisée dans le laboratoire de biostatistiques de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

**Résultats :** L'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques des patients étaient similaires dans les deux groupes ( $p>0,1$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de prostatite après la biopsie (groupe 1: Trois patients soit 9,1%, groupe 2: aucun patient soit 0%). Les germes identifiés dans la coproculture étaient: E .coli(69,5%), klebsiella pneumonie(11,1%), E. coli BLSE (5,6%), acinobacter baumoni (2,8%), entérocoques(2,8%), cocci+(2,8%), GRAM+(2,8%), Proteus (2,8%), BG+(2,8%). Le taux de résistance aux quinolones était 25% : E .coli dans 44,4%, E.coli BLSE dans 22,2%, cocci+dans 11,1%, klebsiella pneumonie dans 11,1%, et acinobacter baumoniae dans 11,1%.

**Conclusion :** Notre étude prospective n'a pas montré de différence statistiquement significative entre une antibioprophylaxie ciblée et celle classique encadrant les biopsies prostatiques. Ceci confirme la nécessité de respecter et d'appliquer les recommandations actuelles, afin de préserver l'écologie bactérienne.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** To present the preliminary results of a study comparing the incidence of acute prostatitis with prostatic biopsy following a classical ciprofloxacin 500 mg monodose antibioprophylaxis versus targeted antibiotic prophylaxis, directed by rectal swab and coproculture.

Take an idea on the rectal bacterial ecosystem in Moroccan man, and evaluate the resistance rate of E.coli and Querolone extended-spectrum Betalactamases.

**Materials and methods:** From September 2014 we initiated a prospective, randomized double-blind clinical trial. Patients who were candidates for prostate biopsy in the urology department of the Military Hospital Moulay Ismail of Meknes were randomized into two groups receiving either a short single-dose antibioprophylaxis of 500 mg ciprofloxacin started two hours before the gesture , N = 40), or an antibiotic targeting the germs found in the coproculture test (group 2, n = 40). Pre-biopsy assessment was performed by filling a standard medical record, including patient characteristics, PSA rate, rectal examination data, prostate ultrasound data, IPSS and IIEF scores. An ECBU and a rectal swab coproculture are carried out in search of fluoroquinolone-resistant organisms. In group 1 patients, the biopsy was carried out on the other hand for group 2 patients, biopsy was performed only after receiving the result of the coproculture. The antibiotic used in group 2 depended on the resistance profile of the rectal germs. The main criterion in our study was the occurrence of acute prostatitis: suspected by febrile syndrome > 38.5 within 5 days after the biopsy and Confirmed by rectal examination and / or biological inflammatory syndrome.

All the data are collected on an Excel file and the statistical analysis was carried out in the laboratory of biostatistics of the faculty of medicine and pharmacy of Fez.

**RESULTS:** All the clinical and biological characteristics of the patients were similar in the two groups ( $p > 0.1$ ). There was no statistically significant difference between the two groups with regard to the prostatitis rate after the biopsy (Group 1: Three patients, ie 9.1%, Group 2: no patient, 0%) The germs identified In E. coli (5.6%), acinobacter baumoni (2.8%), enterococci (2.8%), E. coli (69.5%), klebsiella pneumonia ), Cocci + (2.8%), GRAM + (2.8%), Proteus (2.8%), BG + (2.8%). The quinolone resistance was 25%: E.coli in 44.4%, E.coli ESBL in 22.2%, cocci + in 11.1%, klebsiella pneumonia in 11.1%, and acinobacter baumoniae in 11, 1%.

**CONCLUSION:** Our prospective study did not show a statistically significant difference between a targeted antibiotic prophylaxis and the conventional one on prostate biopsies. This confirms the need to respect and implement current recommendations in order to preserve bacterial ecology.



## مطبق

**الأهداف:** تقديلا لتأثير الأولية للدراسات مقارنة بين حلات الإصابة حادة بالتهالبروستاتا بعد أخذ الخزعة بروستاتا بعد استئصالها وفلوكساسين أسس المضاد حيوي وبلاتة ليدية 500 ملغ جرعة واحدة مقارنة مع العلاج الوقائي بالمضاد الحيوي بهدف، عن طريق نجاح مسحات مستقيم و فطلي براز. أخذ فكرة عن الظلال البيئي بكتيريا المستقيم عند الرجال مغربي و تقييم معمل مقاومة إيشيريشيا كولي لوباكثيريا المانلجيتيلا كتأماز نك الطفيل مولى كينولون.

**الواد والطرق:** من يتم بر 2014 أناتجر بتسريرمية بتة بلية عشوائيه مزدوجة، تم تقسيم جميع المرضى المرشد حين لأخذ الخزعة في قسم المسالك بولية في المستشفى العسكري مولاي إسماعلي في مكناس للمجموعتين تلقت إما الوقاية باستخدام المضاد حيوي وبلاتة ليدية: جرعة صيرة واحدة من 500 ملغ و فلوكساسين بدتة لسا عتين (المجموعه 1، العدد = 40) أو مضاد حيوي تستهدف الجرثيم وجوده في فطلي براز (المجموعه 2 العدد = 40). وقد تم إنجاز تقييم قبل أخذ الخزعة من خلال بئة السجل الطبي القياسي، يتضمن الضطر العامة للمرضى، مستوى PSA، وبيانات فحص البروستاتا بالموج فوق الصوتي و تيل رقمية، و IPSS و IIEF، وقد تم تحليله بوللا براز عن طريق مسحات مستقيمة حثا عن جرثيم مقاومة كينولون. في المجموعه 1، تم إجراء أخذ الخزعة على الفور، في المجموعه 2، تم إجراء أخذ الخزعة البروستاتا بعد الحصول على نتيجة فطلي براز كانت المضاد حيوية المستخدمة في المجموعه 2 معتمدة على أسس المقاومة الهدف في هذه الدراسة هو حدوث التهاب البروستاتا نك حاد: والنه يشته به متلازمة حمى < 38.5 في غضون 5 أيام ويؤكد بعد فحص المستقيم و / أو متلازمة التهابية.

يتجمع كما فظ بياناته وجودة على جداوله بيانات إكلينيكية أجزالت دالي الإحصائي فيخذ بر الإحصاء حيوي في كلية الطب والصيدلة بفسل.

**النتائج:** كانت جميع الضطر السريرية المزبونة للمرضى مماثلة في كل من المجموعتين. ( $P > 0,1$ ) لم يكن هناك فروق نك لالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بمعدل التهاب البروستاتا (المجموعه 1: ثلاثة مرضى أو 9.1%، المجموعه 2: 0:2 % مرضى) الجراثيم التي تم حديدها في براز كانت إيشيريشيا كولي (69.5%)، كيلي بسيلالات هاب الرئوي (11.1%)، إيشيريشيا كولي المانلجيتيلا كتأماز نك الطفيل مولى (6.5%)، باكثير بوموني (2.8%)، المكوربتل المعوية (2.8%)، المكوربتل + (2.8%)، غرام + (2.8%)، تيوس (2.8%)، وكان معدل صيغ غرام + (2.8%)، لم يمس بمقاومة الكينولون كانت 25%: إيشيريشيا كولي في 44.4%، إيشيريشيا كولي المانلجيتيلا كتأماز نك الطفيل الموسع في 22.2%، المكوربتل + 11.1%، كيلي بسيلالات هاب الرئوي في 11.1%، وباكثير بوموني في 11%.

**استنتاج:** أظهرت نتائجنا أنه لا فرق ذو لالة إحصائية بين الوقاية باستخدام المضاد حيوي والمستهدفة والكلاسيكية

التي توطر عملية أخذ الخزعة بروستاتا مما يؤكد على ضرورة احتروم تنفيذ التوصيات الحالية من أجل حفظ أعلى البيئة البكتيرية.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1].Conférence de consensus co-organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'Association française d'urologie (AFU) Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. Mercredi 27 novembre 2002. Med Mal Infect 2003;33:223-44.
- [2].Société française d'anesthésie réanimation. Conférence de consensus. Antibioprophylaxie chez l'adulte en milieu chirurgical. Décembre 1992, actualisation mai 1999
- [3].Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE,Botto H, Cek M, Grabe M, Lobel B, Palou J, Tenke P. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. © European association of urology 2006.
- [4]. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Urologic surgery antimicrobial prophylaxis best practice policy panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. J Urol. 2008;179(4):1379-90.
- [5]. J.Carretier, P.Coloby, P.Pommier et al. pour le FNCLCC – Comprendre le cancer de la prostate. Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. 2005. Disponible sur:  
[www.anamacap.fr/telechargement/guide-comprendre-cancer-prostate.pdf](http://www.anamacap.fr/telechargement/guide-comprendre-cancer-prostate.pdf)
- [6]. T. Seisen, M. Rouprêt, A.Faix et al. – La prostate : une glande au carrefour uro-génital – Progrès en urologie, juin 2012, volume 22, Supplément 1, pp. S2-6
- [7].Association Française d'Urologie – Dossier de presse Journée de la prostate 15 sep-tembre 2009 – 2009, pp. 1-18
- [8].Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Aug, Hama Y, Iwasaki Y, Kaji T.
- [9].F.H.NETTER, Atlas d'anatomie Humaine, 3ème édition, Masson 2004
- [10]. Cours anatomie faculté de médecine rennes1

- [11].Smith, J.A., Scardino, P.T., Resnick, M.I., Hernandez, A.D., Rose, S.C., Egger, M.J., 1997. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J. Urol. 157, 902-906.
- [12].LEMAITRE L, DELEBARRE A.et al.Echographie et imagerie par resonance magnetique de la prostate EMC. 34-420-A-10
- [13].Mc Neal J.E., Bostwick D.G. Anatomy of the prostatic urethra. JAMA 1984;251:890-891
- [14].Seisen, T., Rouprêt, M., Faix, A., Droupy, S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Prog. En Urol. 2012 juin; 22: 2-6.
- [15].POIRIER J. COHEN I. BERNAUDIN JF.Histologie humaine fascicule 5.3eme ed. Paris : Maloine, 1975, 109p.
- [16]. HERMABESSIERE J. TAILLANDIER J.Physiologie de la prostate.Encycl.Med. Chir, Urologie, 18-500-B-10, 1993, 12p.
- [17].CORNU J.N, CUSSENOT O. Biologie moleculaire de la prostate normale et pathologique.EMC, 18-500-B-10.
- [18]. <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/14112-prostatite-causes-symptomes-et-traitement>.
- [19].LECHEVALLIER E.La ponction biopsie de prostate.Progres en Urologie (1996), 6, 507-518.
- [20].COULANGE C.Du bon usage du PSA (Antigene Prostatique Specifique) : recommandations de l'Association Francaise dUrologie.Memoires de l'Academie Nationale de Chirurgie, 2006, 5 (1) : 19-21
- [21].HOLM H-H, GAMMELGAARD J.Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles.J. Urol., 1981, 125, 385-387.

- [22].Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA.Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate.J. urol, 1989 Jul; 142(1):66-70.
- [23].DAUGE-GEFFROY M-C, TOUBLANC M. et RAVERY V.La biopsie prostatique échoguidées (techniques de prelevement, fiche -type de reponse).Revue Francaise des laboratoires, septembre 1997, N° 295.
- [24].Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;142:71—4 [discussion 74—5].
- [25].Lechevallier E. Ponctions biopsies de prostate. Prog Urol 1996;6:507—18.
- [26].[www.urofrance.org](http://www.urofrance.org)
- [27].Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol. 1999 Mar;161(3):835-9.
- [28].Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. Br J Urol. 1995 Sep;76(3):355-9.
- [29].Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. J Urol. 1995 Oct;154(4):1295-9.
- [30].Chan TY, Epstein JI. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology. 1999 Feb;53(2):351-5.
- [31]. Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. J Urol. 2001 May;165(5):1409-14.

- [32].Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. J Urol. 1995 Apr;153(4):1160-3.
- [33].Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998 May20;279(19):1542-7.
- [34].Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. Urology. 1996 Apr;47(4):518-24
- [35].Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
- [36].Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol. 1994 Oct;152(4):1163-7.
- [37 ].Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am. 1993 Nov;20(4):653-63.
- [38].Seaman EK, Sawczuk IS, Fatal M, Olson CA, Shabish R.  
Transperineal prostate needle biopsy guided by transurethral ultrasound in patients without rectum.Urology 1996 ; 47 : 353-355

- [39].Briffaux R, Merlet B, Normand G, Coloby P, Lereboure H, Bruyere F et al. Antibioprophylaxie courte versus longue pour les biopsies prostatiques. Etude prospective randomisée multicentrique. *Prog Urol*. 2009;19:39-46.
- [40].Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
- [41].A.Ouzzane, P.Coloby, J.-P.Mignard, J.-P.Allegred, M.Soulie, X.Rebillard, L.Salomong, A.Villers. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques *Progres en urologie* (2011) 21,18—28
- [42].Villers A, Lemaitre L, Haffner J, Puech P. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer: implications for focal therapy and active surveillance. *Curr Opin Urol* 2009;19:274—82.
- [43].Briffaux R, Merlet B, Celhay O, Coloby P, Lereboure H, Fires C, Dore B, Irani J. Single pre-operative dose randomised against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: more is not better. *Eur Urol suppl* 2008;7(3):272.
- [44].<http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/la-biopsie-de-prostate.html>
- [45].HERGAN L., KASHEFI C., KELLOGG PARSONS J.  
Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A meta-analysis. *Urology*, 2007 Elsevier Inc.; 69: 520-525.
- [46].RABER M., SCATTONI V., ROSCIGNO M. Topical prilocaine lidocaine cream combined with peripheral nerve block improves pain control in prostatic biopsy : Results from a prospective randomized trial. *European Urology*, 2008; 53: 967-975.

**[47].Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY.**

Comparison of 6- and 12-core prostate biopsy in Taiwanese men: impact of total prostatespecific antigen, prostate-specific antigen density and prostate volume on prostate cancerdetection.Urol Int 2009; 82:270-5.

**[48].de la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, Wondergem N, ten Kate FJ,**

**Zwinderman K, et al.**Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol.J Urol 2009;182:1329-36.

**[49].Guichard G, Larre S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al.**

Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients.Eur Urol 2007;52:430-5.

**[50].Shigemura K, Arakawa S, Yamanaka K, Kataoka N, Yuien K,Fujisawa M.**

Significance of lateral biopsy specimens during transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in Japanese men.Int J Urol 2007; 14:935-8.

**[51].Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ.**Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique.

J Urol 2006;176:1376-81.

**[52].Furuno T, Demura T, Kaneta T, Gotoda H, Muraoka S, Sato T, et al.**

Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy:  
In patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy.Prostate 2004;58:76-81.

**[53].Igel TC, Knight MK, Young PR, Wehle MJ, Petrou SP, Broderick GA, et al.**

Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy of the prostate in patients at high risk.J Urol 2001;165:1575-9.

**[54].Shinghal R, Terris MK.** Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies.Urology 1999;54:706-8.



- [55].**Terris MK, Hammerer PG, Nickas ME.** Comparison of ultrasound imaging in patients undergoing transperineal and transrectal prostate ultrasound. *Urology* 1998;52:1070-2.
- [56].**Onik G, Barzell W.** Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008;26:506—10.
- [57].**Pal RP, Elmussareh M, Chanawani M, Khan MA.** The role of a standardized 36 core template-assisted transperineal prostate biopsy technique in patients with previously negative transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies. *BJU Int.* 2012;109:367–71.
- [58].**Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, Villers A.** Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int.* 2011;108:E171–178.
- [59].**Rouvière O, Papillard M, Girouin N, Boutier R, Rabilloud M, Riche B, MègeLechevallier F, Colombel M, Gelet A.** Is it possible to model the risk of malignancy of focal abnormalities found at prostate multiparametric MRI? *European Radiology* 2012.
- [60].**Lee SH, Chung MS, Chung BH.** Magnetic Resonance Imaging targeted biopsy in men with previously negative prostate biopsies. *J. Endourol.* 2011. [61].**D'Amico AV, Tempany CM, Cormack R, Hata N, Jinzaki M, Tuncali K, Weinstein M, Richie JP.** Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J. Urol.* 2000;164:385–7.

- [62]. Zangos S, Eichler K, Engelmann K, Ahmed M, Dettmer S, Herzog C, Pegios W, Wetter A, Lehnert T, Mack MG, Vogl TJ. MR-guided transgluteal biopsies with an open lowfield system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol* 2005;15:174-82.
- [63]. Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol* 2006;16:1237-43.
- [64]. Singh AK, Krieger A, Lattouf J-B, Guion P, Grubb RL 3rd, Albert PS, Metzger G, Ullman K, Smith S, Fichtinger G, Ocak I, Choyke P, Ménard C, Coleman J. Patient selection determines the prostate cancer yield of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsies in a closed 3-Tesla scanner. *BJU Int.* 2008;101:181-5.
- [65]. Aubert J. Complications of prostatic biopsies. Analysis of a series of 4764 biopsies. *Prog Urol* 1992; 2: 484-487.
- [66]. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol.* 1998; 160: 2115-2120.
- [67]. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 164: 76-80.
- [68]. Binsaleh S, Al Assiri M, Aronson S, Steinberg A. Septic chock after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Is ciprofloxacin prophylaxis always protecting? *Can J Urol* 2004; 11: 2352-2353.
- [69]. Irani J, Roblot F, Becq Giraudon B, Dore B. Acute bacterial endocarditis secondary to transrectal ultrasound prostate biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 156-157.

- [70].Alecsandru D, Gastoso I, Romero A, Martinez A, Garcia A, Lobo J, Yagüe M. E.Coli multiresistant meningitis after transrectal prostate biopsy. Scientific World Journal 2006; 29: 2323-2326.
- [71].Griffith BC, Morey AF, Ali Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patient at low risk. J Urol. 2002; 168: 1021-1023.
- [72].Brewster SF, Rooney N, Kabala J, Feneley RC. Fatal anaerobic infection following transrectal biopsy of a rare prognostic tumor. Br J Urol 1993; 72: 977-978.
- [73]. Kinghorn GR, Abbott M, Ahmed-Jushuf I, Robinson AJ. BASHH survey of additional genitourinary medicine-targeted allocations in 2003 and 2004. Int J STD AIDS 2004; 15:650-2.
- [74].Pilly E, CMIT. Maladies Infectieuses et Tropicales. Paris : Vivactis Plus ; 2006.
- [75].Badalyan R, Fanarjyan S, Aghajannyan I. Chamydial and ureaplsmal infections in patients with non bacterial chronic prostatitis. Andrologia 2003; 35:263-5.
- [76].Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Eur Urol 2006 ; <http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online>.
- [77].Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factor of 5802 transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate within a population based screening program. Urology 2002; 60: 826-830.

- [78]Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate risk factors and antibiotic prophylaxis. Br J Urol 1996; 77: 851-855.
- [79].Maltaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. J Urol 2003; 169: 12-19.
- [80]Lobel B. Biopsies transrectales de prostate et infections. Antibiothérapie ou antibioprophylaxie ? Prog Urol. 1998; 8: 578.
- [81].Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. Br J Urol. 1997; 79: 777-780.
- [82].Kapoor DR, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, Graham E, Echols RM, Whalen E, Kowalsky SF. Single dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology 1998; 52: 552-558.
- [83].Gustafsson O, Norming U, Nyman CR, Ohstrom M. Complications following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. Scand J Urol Nephrol 1990; 24: 249-251.
- [84].Merlet B, Irani J, Breton X, Ouaki F, Le coq B, Pires C, Dore B. Infection après biopsie prostatique facteurs de risque et antibioprophylaxie. Prog Urol 2003; 1: 59A.
- [85].Aaron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. Br J Urol Int 2000; 85: 682-685.

- [86].Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkerli I. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31: 491-495.
- [87].BROWN R.W., WARNER J. J., TURNER B.I ., HARRIS L.F., ALFORD R.H. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology*, 1981, 18, 145-148.
- [88].BUEDINGER R.P. Prevention of infection during transrectal biopsy of prostate through double glove technique. *Urology*,1976, 7, 296-298.
- [89].HILLYARD J.W. Bacteraemia following perineal prostatic biopsy. *Br. J. Urol.*, 1987, 60, 252-254.
- [90].HODGE K.K., Mc NEAL J.E., STAMEY T.A. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably normal prostate. *J. Urol.*, 1989, 142, 66-70.
- [91].HOUDELETTE P., DOMOTIER J., PEYROTTE A.,PIERRE C. Le risque infectieux de la biopsie prostatique transrectale. Une expérience d'antibio-prophylaxie à dose unique (180 cas). *J. Urologie*, 1991, 97, 43-45.
- [92].USITALO H.R., LEE F. Complications of ultrasound guided transrectal needle biopsy of the prostate. *Uro Cancer*,1990, 7, 5.
- [93].ZERBIB M., BOCCON-GIBOD L., STEG A. Risque infectieux de la biopsie de prostate. *Ann. Urol.*, 1987, 21, 337- 339 .
- [94].DAVISON P., MELAMENT M. Urinary contamination as a result of trans rectal biopsy of the prostate. *J. Urol.*, 1971,105, 545-546.
- [95].FAWCETT D.P., EYKLIN S., BULTITUDE M.I. Urinary tract infection following trans-rectal biopsy of the prostate. *Br J. Urol.*, 47, 679-681.
- [96].DURKEE C.T. Clostridia sepsis following trans-perineal needle biopsy of the prostate. *J. Urol.*, 1981, 125, 752-753.

- [97].MERINO ANGULO J., PASTOR RODRIGUEZ A., MONTE JOBARANDO J .M. ,  
MARTINEZ WENGAS F. ,AGUIRRE ERRASTI C. Bacteriemia por E. coli y celulitis  
crepitante no clostridial tras biopsia prostática transrectal en un paciente  
diabético. Rev. Clin. Esp., 1983, 169, 271-272.
- [98].HARRIS L.F., JACKSON R.J., BRESLIN J.A., ALFORDR.H. Arch. Med. Int., 1978, 138,  
393-395.
- [99].THOMPSON P.M. , TALBOT R.W. , PACKHAM D.A.,  
DULAKE C. Transrectal biopsy of the prostate and bacteraemia.  
Br. J. Surg., 1980, 67, 127-128.
- [100].CRAWFORD E.D., Jr HAYNES A.L., STO RY M.W., BORDENT.  
A. Prevention of urinary tract infection and sepsis following  
transrectal prostatic biopsy. J. Urol., 1982, 127, 449-151.
- [101].RUEBUSCH T.K., McCONVILLE J.H., CALIA F.M. A  
doubleblind d study of t rimethoprim-sul fametho xazole prophylaxis  
in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. J. Urol., 1979, 122,  
492-494.
- [102].SHARPE J.R., SADLOWSKI R.W., FINNEY R.P., BRANCH W.T., HANNA J.E. Urinary  
tract infection after transrectal needle biop sy of the prostate. J. Urol., 1 982,  
127,255-256.
- [103].BABAJAN R.J., LOWRY W.L., FINAN B.P. Intraluminal antibiotic regimen for  
patients undergoing transrectal needle biopsy of prostate. Urology, 1982, 20,  
253-255.
- [104].HADDAD F.S. Letter to the Editor. Urology, 1989, 37, 351.
- [105]. MOUL J.W., MILES B.J ., SKOOG S. J., McLEOD D.G. Risk factors for perineal  
seeding of prostate cancer after needle biopsy. J. Urol., 1989, 142, 86-88.

[106].**HARBEY M.H., OSBORN D.D., HUTCHINSON R.M.** Disseminated intravascular coagulation following transrectal prostatic biopsy. *Brit. J. Urol.*, 1987, 59, 363-364.

[107].**MONDET F, ODDOU J H, BOYER C, CORSOIS L, COLLOMB D.**  
Elaboration d'un indice de qualite anatomopathologique des biopsies prostatiques.*Prog Urol.* 2009 Feb; 19(2):107-11.

[108].**MOZER P, BAUMANN M, CHEVREAU G, TROCCAZ J.**  
Fusion d'images : application au controle de la distribution des biopsies prostatiques.*Prog Urol.* 2008 Feb;18(1 Suppl FMC):F15-8.

[109].**CROS L, FEHR A, CHARLON R.**Etude des biopsies prostatiques : indication, realisation de la biopsie et qualite du compte-rendu d'anatomie pathologique.*Rev Med Ass Maladie* 2005; 36(4):313-22

[110].**MONDET F, ODDOU J-H, BOYER C, COLLOMB D.**  
La longueur moyenne des biopsies prostatiques : un critere de qualite objectif.*Progres en Urologie* (2006), 16, 311-315

[111].**BARTHELEMY Y, GASMAN D, BELLOT J, CHOPIN D, et al.**  
Valeur pronostique d'une unique biopsie prostatique echoguidee positive sur le volume tumoral et le caractere intracapsulaire de l'adenocarcinome prostatique.*Progres en Urologie* (1996), 6, 920-925

[112].**Attyaoui F, Kbaier I, Hafsia GH, BenRhouma S, Sellami S, Binous MY, et al.**La Biopsie Prostatique en Tunisie CF16 Travaux du 1er congres maghrebin.  
<http://www.urotunisia.com/sections-9.html>

[113].**Stephane LARRE , Abdel Rahmene AZZOUZI , Geraldine CANCEL-TASSIN , Luc CORMIER ,Jean-Marie VILLETTE , Philippe HOFFMANN, et al.**  
Impact de l'obesite sur le PSA lors du depistage du cancer de la prostate  
*Progres en Urologie* (2007), 17, 8 15-8 18

- [114].Fabrice MONDET ,Jean-Hugues ODDOU ,Christian BOYER ,Denis COLLOMB La longueur moyenne des biopsies prostatiques : un critere de qualite objectif Progres en Urologie (2006), 16, 311-315
- [115].Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology, 1993. 42: 365.
- [116].Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology, 2007. 70: 1117.
- [117].Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol, 2008. 54: 581.
- [118].Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med, 1987. 317: 909.
- [119].Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, 1994. 151: 1283.
- [120].Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. Prostate Suppl, 1996. 7: 3.
- [121].Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350: 2239
- [122].REBILLARD X. VILLIERS A.Cancer de la prostate.Prog Urol. (2002), 12, N°5, Supp 2.



- [123].**Norberg, M.**The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer.*Urology*, 1997. 50(4): p. 562-6.
- [124].**Levine, M.A.** Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer.  
*J Urol*, 1998. 159(2): p. 471-5; discussion 475-6.
- [125].**Fleshner, N.E., M. O'Sullivan, and W.R.** Fair Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate.*J Urol*, 1997. 158(2): p. 505-8; discussion 508-9.
- [126].**Scattoni, V.** Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature.  
*Eur Urol*, 2007. 52(5): p. 1309-22.
- [127].**Ashley, R.A.**Reassessing the diagnostic yield of saturation biopsy of the prostate. *Eur Urol*, 2008. 53(5): p. 976-81
- [128].**Zackrisson, B.**The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on re- biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable *J Urol*, 2004. 171(4): p. 1500-3
- [129].**Pallwein, L.**Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate cancer.*Curr Opin Urol*, 2007. 17(1): p. 39-47.
- [130].**Remzi, M.**Can Power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy? *Eur Urol*, 2004. 46(4): p. 451-6.
- [131].**Pelzer, A.**Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy.*J Urol*, 2005. 173(6): p. 1926-9.

- [132].Elabbady, A.A. and M.M. Khedr, Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol*, 2006. 49(1): p.49-53; discussion 53.
- [133].Gore, J.L. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*, 2001. 165(5): p. 1554-9.
- [134].Escudero Bregante JF, Lopez Cubillana P, Cao Avellaneda E, Lopez Lopez AI, Maluff Torres A, et al. Clinical efficacy of prostatic biopsy. Experience in our center from 1990 to 2002. *Actas Urol Esp* 2008 Jul-Aug;32(7):713-6.
- [135].M.Benattaa, M.Mehdida, N.Benhatchib, M.A.Djazoulic, K.Boualga  
Resultats de la biopsie prostatique chez les patients algeriens avec un PSA eleve et/ou un toucher rectal suspect *African Journal of Urology* (2012)18,138-142
- [136].J.C., Jr. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol*, 2003. 169(1): p. 125-9.
- [137].AUBERT J. Complications des biopsies prostatiques Analyse d'une serie de 4 764 biopsies. *Progres en Urologie* (1992), 2, 484-487.
- [138].LINDERT K A, KABALIN JN, TERRIS M K. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.*, 2000 ; 164 :76-80.
- [139].COULANGE C. Du bon usage du PSA (Antigene Prostatique Specifique) : recommandations del'Association Francaise d'Urologie. *Memoires de l'Academie Nationale de Chirurgie*, 2006, 5 (1) : 19-21
- [140].SOW M, ESSAME OYONO J.L, NKEGOU M, MBAKOP A. La biopsie de la prostate ; indications technique et resultats. *Medecine d'Afrique Noire* 2001 - 48 (4).

- [141].**MOZER P, BAUMANN M, CHEVREAU G, TROCCAZ J.** Fusion d'images : application au contrôle de la distribution des biopsies prostatiques. *Prog Urol.* 2008 Feb;18(1 Suppl FMC):F15-8.
- [142].**TAL R., LIVNE P.M., LASK D.M., BANIEL J.** : Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.* 2003 ; 169 : 1762-1765.
- [143].**ISEN K., KUPELI B., SINIK Z., SOZEN S., BOZKIRLI I.** : Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate : a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int. Urol. Nephrol.*, 1999 ; 31 : 491.
- [144].**FLUIT A.C., JONES M.E., SCHMITZ F.J., ACAR J., GUPTA R., VERHOEF J.** : Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe : results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antoine Van Leeuwenhoek* 2000 ; 77 : 147.
- [145].**COLODNER R., KENESS Y., CHAZAN B., RAZ R.** : Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001 ; 18 : 189.
- [146].**DAZA R., GUTIERREZ J., PIEDROLA G.** : Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001 ; 18 : 189.
- [147]. **LEGRAND P., SOUSSY C.J.** : Ecologie bactérienne urinaire et résistance aux antibiotiques en urologie. Evenements AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Janv. 2006, Diaporama.
- [148].**SAMSON D., SEGUIN T., CONIL J.M., GEORGES B., SAMII K.** : Méningite à *Escherichia Coli* multirésistant après biopsie de prostate transrectale. *Ann. Fr. d'Anesthésie et de Réanimation*, 2007 ; 26 : 88-90.

- [149]. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552—
- [150]. Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol* 1997;79:777—80.
- [151]. Puig J, Darnell A, Bermudez P, Malet A, Serrate G, Bare M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary ? *Eur Radiol* 2006;16:939—43.
- [152]. Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Recommandations en Onco-Urologie : Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007;17:1157—88.
- [153]. Société française d'anesthésie réanimation. Conférence de consensus. Antibioprophylaxie chez l'adulte en milieu chirurgical. Décembre 1992, actualisation mai 1999.
- [154]. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al., Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40(5):576—88.
- [155]. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *Br J Urol Int* 2000;85:682—5.

- [156]. **Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkirli I.** Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol* 1999;31:491—5.
- [157]. **Spilf.** Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. *Med Mal Inf* 2002; 32:542—52.
- [158]. **Kapoor DR, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, Graham E, Echols RM, Whalen E, Kowalsky SF.** Single dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998; 52: 552-558.
- [159]. **Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkerli I.** Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31: 491-495.
- [160]. **Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J.** Infection after transrectal core biopsies of the prostate risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996; 77: 851-855.
- [161]. **Norberg M, Holmberg L, Haggman M, Magnusson A.** Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur Radiol* 1996; 6: 457-461.
- [162]. **Aaron M, Rajeev TP, Gupta NP.** Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *Br J Urol Int* 2000; 85: 682-685.
- [163]. **Merlet B, Irani J, Breton X, Ouaki F, Le coq B, Pires C, Dore B.** Infection après biopsie prostatique facteurs de risque et antibioprophylaxie. *Prog Urol* 2003; 1: 59A.

- [164].Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, Karakiewicz PI, Saad F. A prospective randomized trial of 1 day versus 3 day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol* 2004; 1: 2216-2219.
- [165].Shandera KC, Thibault GP, Deshon Jr GE. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology* 1998;52:644—6.
- [166].Pelser CHI, Lock MTWT. 29th Congress of the Société Internationale d'Urologie.POD-08.03. Antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsy in the Netherlands. *Urology* 2007; 70 (Suppl. 1):25.
- [167].Bruyere F, Cros L, Destembert B, Turban N, Dumon R, Freslon L, et al. Technique de realisation des biopsies prostatiques dans la region centre. *Prog Urol* 2005;15:427—
- [168].Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol* 2004;1:2216—9.
- [169]. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *Br J Urol Int* 2000;85:682—5.
- [170].Lindstedt S, Lindström U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single dose prophylaxis in core prostate biopsy : impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol* 2006;50:832—7.
- [171].Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Recommandations en Onco-Urologie : Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007;17:1157—88.

- [172]. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy Deepak Batura, G. Gopal Rao\* and Peder Bo Nielsen\*  
BJU International 2010; 106, 1017 – 1020 |
- [173]. Prévalence of ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae in the intestinal flora of patients undergoing transrectal prostate biopsy in Norwich, UK. Hanna MY1, Tremlett C2, Josan G1, Eltom A1, Mills R1, Rochester M1, Livermore DM3. BJU Int. 2015 Jul;116(1):131–4.
- [174]. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000;164:76—80
- [175]. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? J Urol 2001;166:82..
- [176]. Naber K. Survey on antibiotic usage on treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2000;46:49-52.
- [177]. Hooton T, Besser R, Foxman B, Fritsche T, Nicolle E, Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. Clin Infect Dis 2003;39:75-80.
- [178]. Wagenlehner F, Stöwer-Hoffmann J, Schneider-Brachert W et al. Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of Escherichia coli to fluoroquinolones in urology. Int J Antimicrob Agents 2000;15:207-11.
- [179]. Conseil scientifique de l'ONERBA. Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de sensibilité aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli et Proteus mirabilis isolées au cours des infections urinaires chez les patients en ambulatoires. Med Mal Infect. 2000;30:714-20.

- [180].Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkirli I. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol.* 1999;31:491-5.
- [181].Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Lobel B, Palou J, Tenke P. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. © European association of urology 2006.
- [182].Conseil scientifique de ONERBA. Résistance des antibiotiques en France. Rapport d'activité 2004. [www.onerba.org](http://www.onerba.org)
- [183]. BUTREAU-LEMAIRE M., BOTTO H. : Infections urinaires nosocomiales. *Prog. Urol.*, 1997 ; 7 : 674-682.
- [184].CONCLUSIONS OF THE EUROPEAN UNION CONFERENCE ON 'THE MICROBIAL THREAT', 9-10 September 1998. : The Copenhagen Recommendation. Ministry of Health Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. *Vet. Res.*, 1999 ; 30 : 119-122.
- [185].VANDER STICHELE R.H., ELSEVIERS M.M., FERRECH M., BLOT S., GOOSSENS H. : European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) : data collection performance and methodological approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004 ; 58 : 419-428.
- [186].VAN BAMBEKE F., MICHOT J.M., VAN ELDERE J., TULKENS P.M. : Quinolones in 2005 : an update. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005 ; 11 : 256-280.
- [187].TRYSTRAM D., VARON E., PÉAN Y., GRUNDMANN H., GUTMANN L., JARLIER V., ET AL. : Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. *BEH*, 32-33 : 142-144.



- [188].ARSLAN H., AZAP O.K., ERGONUL O., TIMURKAYNAK F. : Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J. Antimicrob. Chemother., 2005 ; 56 : 914-918.
- [189].TAL S., GULLER V., LEVI S., BARDENSTEIN R., BERGER D., GUREVICH I., ET AL. : Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. J. Infect., 2005 ; 50 : 296-305.
- [190].THOMSEN R.W., HUNDBORG H.H., LERVANG H.H., JOHNSEN S.P., SCHONHEYDER H.C., SORENSEN H.T. : Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. Clin. Infect. Dis., 2005 ; 15: 628-631.
- [191].URBANEK K., KOLAR M., STROJIL J., KOUKALOVAD., CEKANOVA L., HEJNAR P. : Utilization of fluoroquinolones and Escherichia coli resistance in urinary tract infection : inpatients and outpatients. Pharmacoepidemiol Drug Saf., 2005 ; 14 : 741-745.
- [192].RECOMMANDATIONS METHODOLOGIQUE POUR LA SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES LABORATOIRES DE MICROBIOLOGIE : [www.onerba.org/download/guide\\_onerba.pdf](http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf).
- [193].Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother 2005;56:52—9.
- [194].Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, Schmitz FJ, Verhoef J, FluitAC.  $\beta$ -lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. Int J Antimicrob Agents 2004;24:585—91.

- [195]. Belmonte O, Drouet D, Alba J, Moiton MP, Kuli B, Lugagne-Delpon N, et al. Évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des bêta-lactamases à spectre élargi. *Pathol Biol* 2010;58:18—24.
- [196]. Lahlou A, Chegri M, L'Kassmi H. Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d'infections urinaires à l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès. *Antibiotiques* 2009;11:90—6
- [197]. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC.  $\beta$ -lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:585—91.
- [198]. Fouquet M, Morange V, Bruyère F. Évolution sur cinq ans des infections à germes produisant une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu. *Prog Urol* 2012;22:17—21.
- [199]. Fouquet M, Morange V, Bruyère F. Évolution sur cinq ans des infections à germes produisant une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu. *Prog Urol* 2012;22:17—21.
- [200]. Nordmann P, Mammeri H. Résistance plasmidique aux quinolones. *Antibiotiques* 2007;9:246—53.
- [201]. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Carmeli Y. High levels of antimicrobial co-resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Anti-microb Agents Chemother* 2005;49(5):2137—9.
- [202]. Paterson D. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl. 1):S20—8. 2010;43(3):194—9.