

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS URINAIRES EN PREMIERE LIGNE

Dans les infections urinaires simples, les nitrofurannes et le triméthoprime restent les antibiotiques de premier choix. La fosfomycine et les β -lactames sont des traitements de deuxième intention. Dans la pratique ambulatoire, les fluoroquinolones sont en principe réservées au traitement des infections urinaires compliquées. Pour la plupart des antibactériens, un traitement de 3 jours est plus efficace qu'un traitement en une seule prise et paraît aussi efficace qu'un traitement de 7 jours en cas d'infection urinaire simple.

En présence d'une infection urinaire compliquée, une culture urinaire s'impose, et un traitement d'au moins 7 jours est en principe recommandé. En cas d'infections urinaires récidivantes, un traitement prophylactique basé sur l'antibiogramme peut être envisagé pendant au moins 6 mois.

Le traitement médicamenteux de l'infection urinaire a déjà fait l'objet d'un article de synthèse dans les Folia de juin 1998 et d'un «courrier du lecteur» s'y rapportant dans les Folia de décembre 1998. Dans les Folia de décembre 2003 est paru un article sur les risques des médicaments utilisés en cas d'infection urinaire pendant la grossesse.

Dans le contexte actuel de résistance croissante des bactéries aux antibiotiques, il nous paraît utile de faire le point sur l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections urinaires. Cet article se base sur des recommandations émises par divers organismes en Belgique, des articles de la littérature et l'avis de plusieurs experts dans le domaine. A plusieurs reprises, différentes doses et durées de traitement sont mentionnées pour un même médicament. Ceci s'explique par le fait qu'il existe peu de données comparatives, et que les avis des experts et les recommandations ne sont pas toujours univoques.

Définitions

Dans la prise en charge d'une infection urinaire, il convient de faire une distinction entre les différentes entités cliniques suivantes.

- **Infection urinaire simple (non compliquée) ou cystite:** infection urinaire qui survient chez une femme adulte en bonne santé, non enceinte, sans anomalie connue des voies urinaires, et sans facteur de risque d'une infection ascendante (voir ci-dessous). Il ne s'agit pas d'une rechute dans les trois mois.
- **Infection urinaire compliquée:** infection urinaire qui s'étend aux reins ou à la prostate, ou qui survient chez des personnes présentant des facteurs de risque telles les femmes enceintes, les enfants, les hommes, les femmes âgées (surtout celles vivant en institution).

- **Infection urinaire récidivante**: en présence d'au moins trois épisodes d'infection urinaire par an.
- **Bactériurie asymptomatique**: colonisation de la vessie ou de l'urètre par des bactéries, en l'absence de symptômes.

Diagnostic

Les symptômes les plus fréquents de cystite sont la dysurie, le ténesme vésical et la pollakiurie. Aucun symptôme à lui seul ne permet de prédire avec certitude une infection des voies urinaires. Il ressort d'une méta-analyse récente que la présence d'une dysurie et d'une pollakiurie chez une femme adulte, associée à l'absence de prurit et de pertes vaginales, donne une probabilité de cystite aiguë supérieure à 90%.

Des examens complémentaires simples tels l'utilisation de bandelettes urinaires analysant à la fois les nitrites, l'estérase leucocytaire et les globules rouges, ou l'examen du sédiment urinaire permettent de confirmer le diagnostic. Il convient d'utiliser des urines fraîches ou des urines conservées pendant 24 heures tout au plus au réfrigérateur. En cas d'échec thérapeutique ou de suspicion d'infection urinaire compliquée, une culture urinaire doit être effectuée.

Infection urinaire simple

Dans l'infection urinaire simple, le choix du traitement va dépendre de facteurs tels la concentration du médicament dans les urines, ses effets indésirables et son coût, ainsi que l'apparition et le développement de résistances. Pour la plupart des antibactériens, il a été démontré qu'un traitement en une seule prise (« traitement minute ») est moins efficace qu'un traitement plus long par le même antibactérien, et est donc moins recommandé.

- Les *nitrofurannes* (nitrofurantoïne 200 mg à 400 mg p.j. en 3 ou 4 prises selon les recommandations, ou nifurtoïinol 200 mg p.j. en 2 prises) restent un premier choix dans le traitement des infections urinaires simples. Ce sont les seuls médicaments vis-à-vis desquels la résistance bactérienne est restée faible, et ce malgré leur utilisation depuis de nombreuses années. La durée de traitement recommandée varie de 3 à 7 jours. Les principaux effets indésirables des nitrofurannes consistent en des troubles gastro-intestinaux et des réactions allergiques, et rarement en un syndrome pulmonaire aigu (dyspnée, toux, fièvre, douleur thoracique et éosinophilie). Une pneumonie interstitielle et une fibrose pulmonaire sont aussi possibles après un usage prolongé. Leur faible coût est un avantage, mais il faut tenir compte du fait qu'il n'existe pas de conditionnements adaptés à la courte durée du traitement.
- Le *triméthoprime*, à raison de 300 mg p.j. en 1 ou 2 prises (selon les recommandations), est proposé depuis longtemps comme premier choix dans des recommandations internationales, et il a été démontré qu'un traitement de 3 jours est aussi efficace qu'un traitement plus long. La résistance crois-

sante des bactéries au triméthoprimé peut toutefois être un problème. Depuis 2002, il n'existe plus de spécialité à base de triméthoprimé en Belgique; celui-ci peut être prescrit en magistrale (gélule de triméthoprimé à 150 ou 300 mg) et est remboursé (maximum 60 gélules par prescription). Le prix public pour 10 gélules est de € 7,32 pour les gélules à 150 mg et de € 8,07 pour les gélules à 300 mg. Le ticket modérateur par 10 gélules est de € 1,10 pour les assurés ordinaires, et de € 0,30 pour les VIPO.

- Le *co-trimoxazole* (160 mg de triméthoprimé /800 mg de sulfaméthoxazole p.j. en 2 prises) n'est pas plus efficace que le triméthoprimé seul dans les infections urinaires simples et il comporte un risque accru d'effets indésirables, notamment gastro-intestinaux et dermatologiques. Les réactions hématologiques et dermatologiques graves (syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson) sont toutefois rares.
- Les *fluoroquinolones*, telles la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la lévofloxacine sont efficaces, et présentent jusqu'à ce jour peu de résistance, mais ce ne sont pas des médicaments de premier choix dans le traitement de l'infection urinaire simple. En effet, leur utilisation croissante est associée à une augmentation du risque d'apparition de résistances, et leur coût élevé est un inconvénient supplémentaire. Il est dès lors recommandé en pratique ambulatoire de réserver les fluoroquinolones au traitement des infections urinaires compliquées. Les principaux effets indésirables des fluoroquinolones consistent en des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, des tendinites avec parfois rupture tendineuse. Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes a été décrit avec certaines fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine), et ne peut être exclu pour les autres fluoroquinolones.
- La *fosfomycine*, en une seule prise de 3 g en dehors des repas, peut être utilisée pour le traitement des infections urinaires non compliquées. Toutefois, vu son coût élevé et sa plus faible efficacité, elle ne devrait être utilisée qu'en deuxième intention, par ex. en cas d'allergie ou de résistance aux traitements de premier choix. Ses principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, des réactions cutanées et une éosinophilie.
- Les *antibiotiques bêta-lactames* (aminopénicillines, céphalosporines du 1^{er} groupe) ne sont pas des premiers choix dans le traitement empirique des infections urinaires simples, et ce en raison des taux élevés de résistance. La résistance à l'association amoxicilline + acide clavulanique est moins prononcée mais, vu son large spectre et sa mauvaise tolérance, ce n'est pas un premier choix dans le traitement des infections urinaires simples. En cas de traitement par un antibiotique β -lactame, une durée de traitement de 7 jours est recommandée.

Infection urinaire compliquée

En cas d'infection urinaire compliquée, une antibiothérapie empirique peut être instaurée mais le choix de l'antibiotique doit toujours être confirmé par

une culture urinaire avec antibiogramme. Un traitement de plus longue durée est recommandé.

Femmes enceintes

Les femmes enceintes qui présentent des symptômes d'infection urinaire ou une bactériurie asymptomatique doivent être traitées, et une durée de traitement d'au moins 10 jours est recommandée.

Un article sur les risques des médicaments utilisés en cas d'infection urinaire pendant la grossesse a été publié dans les Folia de décembre 2003.

En ce qui concerne le choix du traitement, celui-ci dépendra des résultats de l'antibiogramme et de la possibilité d'administration chez la femme enceinte. On optera de préférence pour l'*amoxicilline* à condition que la sensibilité soit établie sur base de l'antibiogramme, ou pour la *nitrofurantoïne* sauf en fin de grossesse. Lorsqu'un antibiotique à plus large spectre s'avère nécessaire, l'*association amoxicilline+ acide clavulanique* ou une *céphalosporine du premier groupe* sont des alternatives valables. Les fluoroquinolones sont contre-indiquées pendant la grossesse.

Enfants

Chez l'enfant, les symptômes d'infection urinaire sont souvent peu spécifiques (fièvre, atteinte de l'état général, problèmes d'alimentation, retard de croissance, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales) et le diagnostic doit toujours être confirmé par une culture urinaire. L'apparition d'une infection urinaire doit faire suspecter l'existence d'une anomalie du système urinaire, en particulier chez les garçons, chez les filles de moins de 5 ans, et chez les filles pré-pubères présentant des infections urinaires récidivantes.

En cas d'infection urinaire basse chez l'enfant, un traitement d'au moins 7 jours par un des antibiotiques suivants peut être proposé en fonction des résultats de l'antibiogramme.

- *Nitrofurantoïne* (4 à 6 mg/kg/j en 4 prises) à partir de l'âge de 6 ans.
- *Amoxicilline* (50 mg/kg/j en 3 ou 4 prises).
- *Association amoxicilline + acide clavulanique* (30 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises).
- Céphalosporine du premier groupe telle la *céfalexine* (50 mg/kg/j en 4 prises).

Le taux élevé de résistance des pathogènes urinaires aux antibiotiques β -lactames, comme mentionné plus haut, constitue toutefois un problème. Pour certains médicaments, les spécialités disponibles ne permettent pas une utilisation chez l'enfant. La nitrofurantoïne peut être prescrite sous forme d'un sirop en magistrale:

R/ Nitrofurantoïne macrocristalline 0,420 g
Cellulose microcristalline avec carmellose de sodium 2,10 g
Glycérol 7,0 g
Arôme de banane 3 gouttes
Aqua conservans jusqu'à 70 ml

Le prix public de cette préparation est de € 6,86. Le ticket modérateur est de € 1,10 pour les assurés ordinaires et de € 0,30 pour les VIPO.

Les fluoroquinolones, le triméthoprime et le co-trimoxazole sont à éviter chez le jeune enfant, sauf si les données microbiologiques l'exigent. Avec les fluoroquinolones, une atteinte du cartilage articulaire a été observée lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance. D'après le *Martindale*, leur utilisation ne se justifie chez l'enfant que lorsque les bénéfices escomptés contrebalancent les risques du traitement.

Hommes

Les infections urinaires qui surviennent chez l'homme sont souvent associées à une infection de l'urètre postérieur, de la prostate ou de l'épididyme et sont dès lors considérées d'emblée comme des infections urinaires compliquées. Les *fluoroquinolones* (p. ex. la ciprofloxacine 1 g p.j. en 2 prises) sont généralement proposées comme traitement de premier choix vu leur bonne pénétration tissulaire et leur plus grande efficacité en cas de prostatite. Certains proposent le *triméthoprime* comme alternative. La nitrofurantoiné et les β -lactames ne sont pas des médicaments de premier choix dans le traitement des infections urinaires chez l'homme.

Une durée de traitement de 7 à 14 jours est recommandée; en cas de prostatite, le traitement doit être prolongé pendant 4 à 6 semaines.

Femmes âgées

La découverte d'une bactériurie asymptomatique est fréquente chez les femmes âgées et ne nécessite pas systématiquement un traitement. Un traitement ne sera envisagé qu'en présence de symptômes urinaires ou de symptômes parfois atypiques, tels fièvre, anorexie, confusion, ou d'une malformation du système urinaire. Le choix du traitement doit se baser sur les résultats de la culture urinaire.

La durée optimale du traitement de l'infection urinaire basse chez la femme âgée n'est pas clairement définie. Récemment, une étude randomisée contrôlée chez 183 femmes âgées de 65 ans et plus, a montré qu'un traitement de 3 jours par la ciprofloxacine était aussi efficace qu'un traitement de 7 jours par le même antibiotique, et était associé à une meilleure observance du traitement ainsi qu'à un risque moindre d'effets indésirables et d'interactions.

Pyélonéphrite aiguë

Les *fluoroquinolones* (p. ex. ciprofloxacine 500 mg à 1 g p.j. en 2 prises; ofloxacine 400 à 800 mg p.j. en une prise; lévofloxacine 250 à 500 mg p.j. en une prise) sont les antibiotiques de premier choix dans le traitement empirique de la pyélonéphrite aiguë en pratique ambulatoire, et une durée de traitement de 7 à 10 jours est recommandée. L'utilisation prolongée de norfloxacine n'est plus recommandée.

L'association amoxicilline + acide clavulanique pendant 14 jours est une autre possibilité, en particulier en cas d'infection par des germes Gram positifs.

Le triméthoprime, le co-trimoxazole, les aminopénicillines et les céphalosporines du premier groupe ne sont pas recommandés dans le traitement empirique de la pyélonéphrite aiguë vu les taux élevés de résistance des principaux pathogènes urinaires en Belgique.

En présence d'une complication ou de facteurs de risque (p. ex. sepsis, diabète, affection sous-jacente) ou lorsque le choix du traitement se porte sur un autre antibiotique qu'une fluoroquinolone, un traitement de 14 jours est recommandé.

Dans les cas sévères, p. ex. chez les patients présentant une malformation du système urinaire, des signes de bactériémie, une co-morbidité ou chez l'enfant, une antibiothérapie initiale par voie intraveineuse peut être indiquée. En fonction de l'évolution, l'antibiothérapie peut ensuite être poursuivie par voie orale.

Infection urinaire récidivante

En cas d'infection urinaire récidivante, le traitement ne diffère pas de celui d'un premier épisode mais on optera de préférence pour un autre médicament parmi les médicaments de premier choix.

En présence d'au moins 3 épisodes par an ou de 2 épisodes en 6 mois, un traitement prophylactique basé sur l'antibiogramme peut être envisagé pendant au moins 6 mois. Les médicaments généralement utilisés en prophylaxie sont la *nitrofurantoïne* (50 à 100 mg le soir) ou le *co-trimoxazole* (80 mg de triméthoprime/ 400 mg de sulfaméthoxazole, 1 à 2 comprimés le soir). Ce traitement prophylactique est administré tous les soirs ou uniquement après les rapports sexuels. Il n'existe pas d'argument permettant de faire un choix entre ces deux schémas.

L'automédication, c.-à-d. l'instauration d'un traitement de 3 jours par la femme elle-même dès l'apparition des premiers symptômes, est une autre possibilité qui paraît efficace, sûre et peu coûteuse. La femme doit toutefois prendre contact avec son médecin en l'absence d'amélioration dans les 48 heures.

Quelques études suggèrent que la consommation de jus de canneberge (sous forme de jus ou de capsules) pourrait prévenir les récurrences d'infection urinaire chez la femme. Certaines incertitudes persistent toutefois, en particulier quant à son innocuité à long terme, les risques d'interactions avec des médicaments (p. ex. la warfarine), la dose optimale et la méthode d'administration. D'autres études s'avèrent dès lors nécessaires avant d'en généraliser l'utilisation.

Quant au vaccin à base d'extrait d'E.coli (Uro-Vaxom®) proposé sans beaucoup d'arguments dans la prévention des infections récidivantes, on ne dispose pas de preuves de son efficacité.

Principales références

- Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments: rapport du jury de la réunion de consensus du 24 octobre 2001 sur l'usage adéquat des antibiotiques en cas d'entérite aiguë et d'infections urogénitales aiguës dans la pratique ambulatoire. Celui-ci peut être consulté via <http://inami.fgov.be/drug/fr/pharmanet/consensus/index.htm>

- Commission belge de coordination de la politique antibiotique («Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee»):
 - Recommandation sur la cystite aiguë chez la femme (novembre 2001) via www.health.fgov.be/antibiotics/fr/cystiterec.pdf
 - Recommandation sur le traitement antibiotique de la pyélonéphrite aiguë acquise dans la communauté chez l'adulte immunocompétent admis en hospitalisation (août 2002) via www.health.fgov.be/antibiotics/fr/pyelonephriterec.pdf
- *Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen* (WVVH): recommandation de bonne pratique sur la cystite chez la femme (2000) via www.wvvh.be/files/cystitis_ab.pdf
- Hooton TM: The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 303-32
- Fihn S: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *New Engl J Med* 2003; 349: 259-66
- Cystite aiguë simple de la femme jeune. Un diagnostic par les plaintes spontanées. *La Revue Prescrire* 2003; 23: 532-34
- Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L: Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *Can Med Ass J* 2004;170: 469-473
- Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J: Cranberries for preventing urinary tract infections (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 1, 2005
- Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés dans les infections bactériennes (2003)

EN BREF

- **Quelle est la place des médicaments dans le traitement et la prévention des maladies parodontales?** Les maladies parodontales regroupent les gingivites (inflammation réversible des gencives) et les parodontites (destruction irréversible du parodonte). La plaque dentaire et les germes qui la composent jouent un rôle déterminant dans l'apparition des maladies parodontales. Le tabagisme, un diabète mal équilibré et une immunodéficience sont aussi des facteurs de risque importants. La prise en charge des maladies parodontales consiste en premier lieu à lutter contre la plaque dentaire par le brossage des dents (au moins une fois par jour), le nettoyage des espaces interdentaires et un détartrage régulier. Il n'est pas prouvé que l'incorporation de certaines substances à des bains de bouche ou des dentifrices apporte un avantage supplémentaire au brossage régulier des dents. La chlorhexidine peut toutefois être utile dans certains cas, par ex. en cas de brossage difficile ou impossible, mais elle est susceptible de colorer les dents et d'altérer la perception du goût. L'administration d'antibiotiques par voie locale ou générale ne se justifie pas en routine, sauf en prévention de l'endocardite bactérienne lors de certaines interventions [voir Folia de mars 2000]. [*La Revue Prescrire* 2003;23:841-45]

ERRATA

Dans les Folia de mai 2005, page 44, une erreur est à signaler dans la référence de l'article du *Drug and Therapeutics Bulletin*. La référence correcte est 2005;43:1-6.