



farmaka

formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X
P 408505
Publié 4 fois par an
[février, mai, septembre, novembre]

n° 4

Infections urinaires chez la personne âgée

1 LES INFECTIONS URINAIRES : DÉFINITIONS

Nous utiliserons dans ce FormulR/info les définitions suivantes¹ :

- **bactériurie asymptomatique** : bactériurie observée dans un échantillon urinaire correctement prélevé sans symptôme ou signe au niveau du tractus génito-urinaire
- **infection du tractus urinaire symptomatique** soit basse (cystite) soit haute (pyélonéphrite) ; un sepsis d'origine urinaire et un choc septique de cette origine sortent du cadre de notre article
- **infection du tractus urinaire non compliquée** : infection du tractus urinaire symptomatique sans anomalie du tractus génito-urinaire ni manœuvre instrumentale précédente
- **infection du tractus urinaire compliquée** : infection du tractus urinaire chez un patient présentant une anomalie fonctionnelle ou structurelle, une anamnèse de manœuvre instrumentale ou une pathologie systémique telle une insuffisance rénale, une transplantation, un diabète ou une immunodéficience
- **infection du tractus urinaire récidivante** : infection du tractus urinaire avec au moins 2 épisodes sur 6 mois ou au moins 3 sur un an
- **prostatite** : infection bactérienne au niveau de la prostate

- **dysurie** : miction difficile ou douloureuse.

Nous aborderons également la question des cathéters et infections urinaires.

2 DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION DES VOIES URINAIRES

Aucun symptôme clinique habituel d'infection urinaire possible (pollakiurie, mictalgie, ténésme, urgence, sensation de brûlure) n'a une spécificité supérieure à 50% en cas de survenue de nouveaux symptômes urinaires chez des femmes âgées de 15 à 90 ans (âge médian de 44 ans, avec 2 modus pour les 14-45 ans et 65-75 ans). La force probante d'une dysurie, d'urgence urinaire, de pollakiurie est donc (très) faible, la dysurie étant l'argument le moins faible de tous².

Une modification des caractéristiques de l'urine (hématurie macroscopique, modification de la couleur ou de l'odeur n'a qu'une valeur prédictive de bactériurie + pyurie de 47%³.

Chez des personnes âgées⁴ un test nitrites positif + un test LE [leucocyte esterase] positif sur tigette ont une sensibilité de 82% [IC à 95% de 74 à 92%] et une spécificité de 71% [IC à 95% de 55 à 71%]. Ce test est donc un peu plus performant pour exclure un diagnostic d'infection urinaire [lorsqu'il

est négatif] que pour affirmer la présence d'une infection lorsqu'il est positif [Force Probante de 2,83 et Force Excluante de 3,94]. Selon une autre source, chez la femme âgée, la Force Probante d'un test positif pourrait être un peu plus importante (= 4,2)¹.

Le guide de pratique de SIGN (SIGN 88) mentionne une absence de preuve robuste de l'intérêt des tests nitrites et LE à la tigette chez les personnes âgées institutionnalisées et recommande de baser le diagnostic d'infection urinaire chez les personnes âgées d'au moins 65 ans sur une évaluation clinique complète, un test à la tigette n'étant indiqué que chez les femmes avec signes et symptômes mineurs.

Le NHS Scotland recommande de ne pas utiliser de test à la tigette pour le diagnostic d'une infection urinaire chez les personnes âgées⁵.

Dans la RBP Belge concernant la cystite chez la femme jeune⁶, les recommandations relatives au diagnostic sont résumées de la façon suivante :

En cas d'infection du tractus urinaire non compliquée, pratiquer une recherche des nitrites et de l'estérase leucocytaire par tigette urinaire :

- un test nitrites positif : quasi-certitude d'une infection du tractus urinaire
- un test nitrites négatif + un test LE négatif : quasi-certitude d'exclusion d'une infection

- un test nitrites négatif et un test LE positif : diagnostic incertain avec risque de surestimation si décision de présence d'une infection ou de sous-estimation si décision d'absence d'infection ; pratiquer un autre test éventuellement (cellule de comptage au microscope, dipslide, culture).

La réalisation systématique d'une culture (ou d'un dipslide) n'est recommandée que :

- en cas de suspicion d'une pyélonéphrite aiguë
- en cas d'infection du tractus urinaire récidivante
- chez la femme enceinte
- en cas d'échec du traitement.

Pour toute clarté, il faut ajouter à ces recommandations belges (qui ne concernent que la femme), la nécessité d'une culture

- pour les infections du tractus urinaire chez l'homme
- pour les infections du tractus urinaire compliquées
- en cas de grossesse.

Plus spécifiquement chez les personnes âgées, une revue de la littérature⁷ a proposé en 2014 de réserver une culture d'urine à deux situations chez la personne âgée :

- chez les patients présentant des symptômes typiques d'une infection urinaire afin de confirmer la sensibilité du germe à l'antibiotique choisi empiriquement
- chez des patients incapables de donner les éléments anamnestiques d'une infection urinaire aiguë et présentant des signes d'une inflammation systémique (fièvre $>38,3^{\circ}$ ou $t^{\circ} < 36^{\circ}$, leucocytose > 12.000 (ou $14.000 ?$) ou < 4.000 , CRP $> 60 \text{mg/L}$ sans autre étiologie évidente.

Comme nous l'avons mentionné dans le numéro de septembre 2011 du FormuR/info qui concernait les « Infections en MRS », plusieurs consensus d'experts ont proposé des critères

d'infection urinaire plus spécifiques aux résidents en institution de soins de longue durée, notamment les critères de McGeer⁸. Les critères de ces différents consensus d'experts (McGeer, Loeb, Loeb corrigé) ont des sensibilités, spécificités variables⁹. Pour les critères de McGeer par exemple, la Force Probante est de 1,6 et la Force Excluante de 1,17 donc toutes les deux très faibles pour confirmer et pour exclure un diagnostic d'infection urinaire.

Dans une étude de cohorte de résidents de MRS, avec 81% de femmes¹⁰ la dysurie, la modification des caractéristiques des urines et la modification de l'état mental sont significativement associées à une infection urinaire (bactériurie significative + pyurie) en analyse multivariée, mais ceci ne peut être considéré comme un argument de diagnostic positif valide. Cette étude montre aussi qu'en cas de tige négative pour les nitrites et les globules blancs, aucun cas de bactériurie significative + pyurie significative n'est identifié.

Une synthèse de la littérature publiée en 2014¹ confirme l'intérêt du test à la tige chez des patientes âgées non hospitalisées en cas de risque à priori faible d'infection pour tenter d'exclure une telle infection mais non pour confirmer un diagnostic. Un taux élevé de faux positifs en limite l'utilité pour confirmer un diagnostic, particulièrement en cas de probabilité pré-test élevée. Chez des personnes âgées, un risque à priori faible de présence d'une infection urinaire peut être défini¹¹ par l'absence d'au moins 2 signes parmi : dysurie, urgence mictionnelle, pollakiurie, incontinence, frissons, douleur dans un flanc ou suprapubienne, hématurie macroscopique, confusion/agitation nouvelle ou aggravée.

Rappelons aussi que l'évolution d'une infection urinaire peut être spontanément (sans antibiothérapie) favorable chez la femme dans la semaine dans 25 à 50% des cas^{12,13}.

En résumé, pour le diagnostic d'infection urinaire chez la personne âgée :

- pour les hommes : un prélèvement urinaire est toujours recommandé en cas de suspicion d'infection urinaire¹⁴.
- pour les femmes : se limiter à un test à la tige urinaire (nitrites + LE) n'est validé que pour exclure une infection en cas de risque a priori faible. Dans tous les autres cas, un prélèvement urinaire correctement effectué* est nécessaire pour confirmer un bon choix antibiotique d'abord empirique (et après prélèvement)
- en cas d'altération des capacités de décrire les symptômes, si présence de signes d'une inflammation systémique avec absence d'une étiologie plus probable : culture d'urines.

* prélèvement d'un échantillon urinaire : il est classique de recommander la récolte d'urines à mi-jet après ou sans toilette du méat urinaire ; ce type de prélèvement reste cependant à haut risque de contamination. L'interprétation du résultat de la culture devra tenir compte du nombre de CFU/ml d'un même germe (seuil de 10^5 généralement admis mais contestable), de la présence d'une pyurie, des symptômes et signes cliniques¹⁵.

3 CHOIX DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Choix possibles : intérêt et inconvénients des différents antibiotiques possibles chez les personnes âgées en particulier

3.1 Quinolones

Les quinolones (fluoroquinolones actuellement) sont des antibiotiques à large spectre dont l'utilisation peut amener différents problèmes. Une large utilisation est source d'émergence de résistance des germes (dont

le pneumocoque) à cette classe de médicaments (données des laboratoires de surveillance).

Une souche de *Clostridium difficile* libérant 15 à 20 fois plus de toxines A et B que les autres souches, associée à une pathologie plus sévère et à une mortalité d'au moins 7%, a été isolée en Amérique du Nord et en Europe. Cette souche est très résistante aux fluoroquinolones et son émergence a sans doute été favorisée par l'utilisation large des quinolones dans les institutions de soins et hors hôpital¹⁶. Plusieurs observations ont montré que les quinolones favorisent la colonisation par MRSA¹⁷.

Les quinolones peuvent aussi provoquer des effets indésirables neuropsychiatriques : psychose, délire, état confusionnel, hallucinations, convulsions, plus fréquemment chez les personnes âgées. Elles peuvent également provoquer des tendinites et même des ruptures tendineuses, particulièrement chez les personnes âgées. De plus, elles sont associées à un risque cardiaque plus important que d'autres classes d'antibiotiques (allongement QT). Les quinolones présentent un risque accru de troubles hépatiques aigus (par rapport à la clarithromycine dans des données canadiennes), particulièrement la moxifloxacine et la lévofloxacine¹⁸.

Pour le traitement des infections urinaires, elles ne sont un premier choix que pour les prostatites et orchididymites et pour les pyélonéphrites.

3.2 Triméthoprimé et association triméthoprimé/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole)

Les réactions allergiques graves observées avec l'association fixe de triméthoprimé/sulfaméthoxazole, liées au sulfaméthoxazole, ainsi que l'existence de résistances et d'alternatives possibles, ont écarté en Belgique cette association fixe des recommandations en tant que premier choix dans le

traitement des infections urinaires en première intention de traitement.

Le triméthoprimé seul reste par contre un médicament de premier choix pour les infections urinaires basses non compliquées chez la femme.

Le triméthoprimé a une faible action diurétique épargnante du potassium. Des hyperkaliémies sévères ont été observées lors de l'administration de co-trimoxazole¹⁹, particulièrement en association avec la spironolactone²⁰. Un contrôle électrolytique est conseillé en cas d'administration de co-trimoxazole à haute dose, en cas d'insuffisance rénale, chez les personnes âgées, en cas de diabète et d'usage concomitant de spironolactone, d'un IEC ou d'un sartan, d'un AINS. Cette hyperkaliémie ne se développe qu'après plusieurs jours de traitement. Ces précautions, au vu de leur mécanisme d'action lié au triméthoprimé, sont aussi de mise pour le triméthoprimé non associé au sulfaméthoxazole. Un traitement court (3 jours) par du triméthoprimé à 300 mg/j n'est pas identifié comme à risque.

Le guide de pratique de SIGN¹⁵ mentionne le triméthoprimé (ou la furadantine) comme premier choix, chez la femme, en précisant que le triméthoprimé est aussi efficace que le co-trimoxazole dans cette indication et qu'un traitement de 3 jours est aussi efficace qu'un traitement de 7 à 14 jours chez des femmes âgées d'au moins 60 ans.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), la demi-vie d'élimination du triméthoprimé (et celle du sulfaméthoxazole) est (sont) augmentée(s), demandant un ajustement de la posologie RCP du Bactrim).

Le triméthoprimé doit être prescrit en préparation magistrale (R/ Trimétho-

primé 300 mg pf 1 gélule dt ...[1 module = 10] S/ 1 par jour pdt 3 jours).

3.3 Nitrofurannes

La nitrofurantoïne reste un médicament généralement actif contre les germes les plus fréquents en cas d'infection urinaire basse non compliquée, malgré 60 ans d'utilisation. Elle reste recommandée en usage court dans plusieurs guides de pratique et consensus (dont les recommandations de la BAPCOC) tout en étant fort déconseillée à cause de ses effets indésirables potentiels, parfois graves (hépatiques, pulmonaires dont certains d'origine immuno-allergique) par l'Agence française du médicament (AFSSAPS) qui a conclu à la contre-indication de la nitrofurantoïne en traitement prolongé (continu ou séquentiel) à sa non utilisation en prévention en raison des risques disproportionnés et à une utilisation en traitement curatif des cystites uniquement chez la femme et lorsqu'aucun autre antibiotique oral ne présente un meilleur bénéfice/risque²¹.

La FDA aux USA et la MHRA au Royaume-Uni (comme indiqué aussi dans le British National Formulary) considèrent qu'une clairance de créatinine < 60 ml/min/1,73m² est une contre-indication à l'utilisation de nitrofurantoïne (efficacité insuffisante), sur base de données limitées. Cette affirmation est cependant contredite par des preuves de sécurité d'une utilisation jusqu'à une clairance d'au moins 40 ml/min/(1,73m²)¹.

Le guide de pratique de SIGN¹⁵ mentionne un risque de toxicité plus élevé pour la nitrofurantoïne chez la personne âgée.

Les auteurs d'une synthèse récente de la littérature estiment que la nitrofurantoïne peut aussi être prise en considération chez la femme âgée pour traiter la cystite (uniquement)¹.

Ce médicament présente un rapport coût-efficacité plus favorable que celui des alternatives²². Au vu de l'ensemble de ces éléments, nous considérons que pour notre population-cible, les personnes (fort) âgées avec une fonction rénale souvent altérée, la nitrofurantoïne n'est pas un premier choix de traitement des infections urinaires.

3.4 Fosfomycine

La fosfomycine est un antibiotique spécifique des infections urinaires. Elle est recommandée dans certains guides de pratiques, consensus ou synthèses de la littérature pour le traitement en première intention des infections urinaires basses.

Qu'en est-il chez les personnes âgées ? La fosfomycine a été évaluée pour une population âgée dans une ancienne petite étude de mauvaise qualité²³ dans laquelle son efficacité s'est montrée équivalente à celle de la norfloxacine dans une population de 45 femmes et 15 hommes âgés en moyenne de 68 ans.

Dans une autre RCT²⁴ en protocole ouvert incluant 386 femmes âgées de 16 à 75 ans avec 1 sous-groupe de femmes > 58 ans, la fosfomycine n'est pas plus efficace que l'acide pipémidique (non disponible en Belgique) 2 x 400 mg pendant 5 jours.

Une méta-analyse²⁵ n'a pas isolé d'autre étude de qualité correcte effectuée dans une population spécifiquement âgée.

La fosfomycine ne peut donc constituer un premier choix pour le traitement d'une infection urinaire basse chez une personne âgée et il n'existe aucune indication pour sa prescription dans une bactériurie asymptomatique chez la personne âgée.

Le coût de ce médicament est plus élevé que celui des autres proposés.

Le guide de pratique de SIGN précite mentionne la fosfomycine comme un recours possible en cas de germe multirésistant, tout en soulignant son non

enregistrement au Royaume Uni dans cette indication.

A noter que chez des patients avec une clairance de créatinine < 55 ml/min, le temps de demi-vie est de 11 à 50 heures avec une excrétion urinaire passant de 32 à 11 %. Des infections à *Clostridium difficile* post fosfomycine ont été notifiées. (Labelling USA revu le 4/11/2011) et que le Farmacotherapeutisch Kompas (Pays-Bas) mentionne comme contre-indication pour la fosfomycine, une clairance de créatinine < 80 ml/min.

La notice étatsunienne de la fosfomycine (Monurol – firme Triton Pharma Inc revue le 27 août 2012) mentionne l'absence d'étude clinique chez des patients avec une fonction rénale altérée avec ce médicament pour déterminer clairement l'efficacité et la sécurité de la fosfomycine

L'ensemble de ces arguments incite à ne pas utiliser la fosfomycine chez la personne âgée.

3.5 Comparaison entre antibiotiques

Une méta-analyse en réseau (comparaisons directes et indirectes)²⁶ ne montre pas de différence significative pour le critère guérison clinique à court terme pour le CO-TMX, la norfloxacine, la nitrofurantoïne, le placebo, la gatifloxacine versus ciprofloxacine prise comme référence ; seul l'amoxi-clavulanate est inférieur à la ciprofloxacine en termes d'efficacité pour ce critère.

3.6 Autres traitements « médicamenteux »

L'intérêt de l'administration d'extraits de canneberges pour prévenir les infections urinaires récidivantes reste discuté.

Une première méta-analyse²⁷ montre un intérêt pour un traitement préventif avec des extraits de canneberge

mais l'exclusion de l'étude avec des résultats positifs hors moyenne annule la signification statistique de cette plus-value.

Par contre, une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration²⁸ ne montre pas de preuve de l'intérêt de ce traitement préventif, particulièrement chez les personnes âgées ou celles porteuses d'un cathéter urinaire. Une étude effectuée auprès de personnes âgées vulnérables en MRS ne montre pas d'efficacité préventive sur des critères stricts d'infection²⁹.

Un traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes par probiotiques (*Lactobacillus*) chez la femme ménopausée est moins efficace que l'administration de co-trimoxazole³⁰. Les preuves sont insuffisantes pour recommander des probiotiques à base de *Lactobacillus* en prévention d'infections urinaires récidivantes³¹.

4 RECOMMANDATIONS POUR UN CHOIX ANTIBIOTIQUE

4.1 Cystite

Un traitement par antibiotique est généralement recommandé en cas de cystite aiguë, la majorité des études concernant la femme³².

Un traitement par triméthoprime ou nitrofurantoïne est recommandé par la BAPCOC, choix récemment confirmé pour les adultes en général (y compris âgés) dans un guide de pratique écossais¹⁵.

Chez l'homme (tout âge confondu), en l'absence d'étude de bonne qualité, le guide de pratique de SIGN mentionne un traitement de 7 jours avec du triméthoprime ou de la nitrofurantoïne (avec les précautions mentionnées supra) mais recommande une quinolone en cas de suspicion de prostatite (avec un traitement de 4 semaines.

4.1.1 Notre choix chez la personne âgée

La fosfomycine ne peut constituer un premier choix pour le traitement d'une infection urinaire basse chez une personne âgée (voir supra et FormuLR/Info³³).

La nitrofurantoïne (3 x 100 mg par jour pendant 3 jours) ne nous paraît pas un premier choix chez la personne âgée (voir supra).

Le triméthoprime (300 mg par jour pendant 3 jours) est notre premier choix chez l'homme (sauf en cas de suspicion de prostatite associée) comme chez la femme.

4.1.2 Durée du traitement

Un traitement de 3 jours par triméthoprime (ou nitrofurantoïne) est recommandé par la BAPCOC pour une cystite chez la femme.

Si une plus grande certitude d'éradication bactériologique semble être indiquée (diabète, infections récidivantes), un prolongement du traitement (7 jours) peut être envisagé.

La durée du traitement chez une **femme âgée** n'est pas précisée. Une synthèse de la Cochrane Collaboration³⁴ montre une absence de différence entre des traitements courts (3 à 6 jours) et des traitements plus longs (7 à 14 jours) pour les échecs thérapeutiques à court terme : RR de 0,98 avec IC à 95% de 0,62 à 1,54. Elle montre aussi une persistance de l'infection plus importante en cas de traitement une seule dose versus traitement court : RR de 2,01 avec IC à 95% de 1,05 à 3,84.

4.1.3 Pour les hommes

Chez l'homme, en l'absence d'étude de bonne qualité, le guide de pratique de SIGN de 2012 mentionne un traitement de 7 jours avec du triméthoprime 2 x 200mg (ou de la nitrofurantoïne mais plus à risque de toxicité chez la personne âgée), le NHG-Standaard Urineweginfecties recommandant la nitrofurantoïne macrocristalline (MC) pendant 7 jours (2 x 100mg retard) en

premier choix et le triméthoprime (1 x 300 mg par jour durant 7 jours) en deuxième choix.

Dans une étude publiée en 2013, un traitement de maximum 7 jours semble aussi efficace qu'un traitement plus prolongé chez des hommes (âgés) présentant une infection urinaire³⁵.

Note:

Voir plus loin pour le traitement en cas de suspicion de prostatite (dans 50% des cas d'infections urinaires récidivantes, dans 90% des cas d'infection urinaire avec fièvre)¹⁵.

4.2 Infections urinaires récidivantes

Un traitement anti-infectieux prophylactique pendant 6 à 12 mois permet, en cas d'infections urinaires récidivantes chez la femme (sans cause sous-jacente), de réduire le taux de récurrences mais les preuves sont de faible niveau³⁶ et nous ne disposons pas de preuve d'une plus-value d'un traitement par rapport à un autre parmi nitrofurantoïne, céfaclor, norfloxacine, triméthoprime, co-trimoxazole. Pour les raisons argumentées à propos de l'infection aiguë, chez la personne âgée, nous recommandons le triméthoprime (150 à 300 mg par jour pendant 6 à 12 mois), Rappelons particulièrement que la nitrofurantoïne en usage prolongé présente plus de risque d'effets indésirables²¹.

La proportion de traitements antibiotiques uroprophylactiques dans les maisons de repos dans différents pays européens dont la Belgique est préoccupante³⁷ et invite à bien peser le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement.

L'utilisation d'estrogènes vaginaux peut être envisagée chez les femmes ménopausées. Sur base de 2 RCTs, les estrogènes vaginaux semblent réduire le nombre d'infections urinaires

chez les femmes ménopausées qui présentent des infections urinaires récidivantes. Le NHG-Standaard recommande l'utilisation locale d'estrogènes chez les femmes ménopausées qui présentent des infections urinaires récidivantes. Il n'y a pas de preuves en ce qui concerne la durée de traitement³⁸⁻⁴⁰.

L'estriol sous forme locale est sélectionné dans cette indication dans le Formulaire MRS.

4.3 Bactériuries asymptomatiques

Une bactériurie asymptomatique chez les personnes âgées est fréquente⁴¹ : 15% environ chez les non institutionnalisés (19% des femmes, 6% des hommes) et, pour les personnes institutionnalisées, 15 à 30 % chez les hommes, 25 à 50% chez les femmes. Une autre source⁴² mentionne des chiffres de 10,8% à 16% pour les femmes et de 3,6 à 19 pour les hommes >70 ans non institutionnalisés et de 25 à 50% pour les femmes et de 15 à 40% pour les hommes >70 ans institutionnalisés. Pour les personnes avec un cathéter urinaire à long terme la proportion passe à 100%.

Cette bactériurie est transitoire chez les personnes âgées, non associée à une morbidité et résolutive sans traitement généralement⁴³.

Le dépistage d'une bactériurie asymptomatique (et son traitement) n'est pas recommandé chez personnes âgées dans la communauté (Niveau de Recommandation A2) ni institutionnalisées (NR A1) ni en cas de cathéter à demeure (NR A1)⁴².

Un traitement d'une telle bactériurie chez les personnes résidant en maison de repos ne montre pas d'effet sur une éventuelle incontinence. Le traitement pourrait même provoquer des infections symptomatiques¹⁴.

4.4 Pyélonéphrite aiguë

Une pyélonéphrite aiguë nécessite l'instauration rapide d'une antibiothérapie. En cas de pyélonéphrite septique, une hospitalisation est indiquée pour instaurer une antibiothérapie intraveineuse. Un traitement antibiotique est toujours recommandé, malgré l'absence de RCT pour cette indication.

La ciprofloxacine (500-1000 mg par jour en 2 prises, l'ofloxacine (400-800 mg par jour en 1 à 2 prises et la lévofloxacine (500 mg par jour en une prise) pendant 10 jours (7 à 14) sont les antibiotiques recommandés en première intention³².

Une RCT montre, en 2012, une non-infériorité d'un traitement par ciprofloxacine 7 jours versus 14 jours chez des femmes (âge moyen de 41 à 46 ans, absence de femme âgée de plus de 62 ans) présentant une pyélonéphrite aiguë⁴⁴. Au vu de la population incluse, les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés pour notre population cible (âgée, avec des comorbidités fréquentes).

4.5 Prostatite aiguë et orchididymite

Dans 90% des cas d'infection urinaire fébrile chez l'homme, une infection prostatique serait présente¹⁵.

L'ofloxacine (400 mg par jour en 1 à 2 prises et la lévofloxacine (500 mg par jour en une prise) pendant 21 jours sont les antibiotiques recommandés en première intention (28 jours recommandés au Royaume Uni). La ciprofloxacine est moins efficace contre le *Chlamydia* spp. et n'est pas recommandée dans cette indication. En cas de suspicion de présence d'un gonocoque, associer de la ceftriaxone (une dose IM unique de 500 mg) et de l'azithromycine (une dose unique de 2 g)³².

4.6 Cathéters urinaires et infections

NB : les guides de pratique sont peu précis sur le type de cathéter utilisé ; seule la mention « y compris les cathéters supra-pubiens » est-elle ajoutée pour certaines recommandations. La mise en place d'un cathéter urinaire doit toujours se faire dans les conditions d'asepsie requises. Ce cathéter ne sera placé qu'en cas de nécessité absolue et laissé en place pendant la durée la plus courte possible. Si ce cathéter est laissé en place pour une durée prolongée, il n'est pas prouvé qu'un rinçage vésical ou une toilette périnéale par antiseptique, antibactérien ou eau savonneuse réduise le risque d'infection urinaire⁴⁵. Une toilette du méat pourrait augmenter le risque de bactériurie. Lors du port d'un cathéter urinaire, une antibiothérapie n'est indiquée ni en prévention ni pour traiter une bactériurie asymptomatique, en raison de l'absence d'efficacité montrée et au vu d'un risque d'effets indésirables et d'émergence de germes résistants⁴⁶. Une antibiothérapie prophylactique lors du retrait du cathéter pourrait être utile suivant une étude récente (NST de 17 avec IC à 95 % de 12 à 30)⁴⁷ mais le guide de pratique de SIGN¹⁵ recommande de limiter une telle prescription préventive aux patients ayant précédemment fait une infection lors du retrait d'un cathéter.

L'intérêt d'utiliser des cathéters pharmacologiques (imprégnés d'antibiotique) n'est pas montré⁴⁸.

Les symptômes et signes classiques d'infection urinaire ne sont pas prédictifs en cas de port d'un cathéter¹⁵. En cas d'infection urinaire documentée, l'antibiothérapie sera adaptée aux résultats de la culture.

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS ET RISQUE DE CHUTES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Comme mentionné dans le Chapitre cardiovasculaire du Formulaire MRS, il est généralement admis qu'une hypertension artérielle doit être traitée, même chez les personnes âgées. Une synthèse Cochrane a montré que le traitement de l'hypertension a influencé favorablement la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire ainsi que la morbidité cardiovasculaire chez des personnes âgées de plus de 60 ans.

Une importante méta-analyse de RCTs¹, aux limites méthodologiques cependant importantes² montre que le fait de viser des chiffres inférieurs à 150/80 mmHg dans une population en grande partie âgée de plus de 65 ans permet de diminuer l'incidence d'AVC, de mortalité cardiovasculaire et globale et d'insuffisance cardiaque. C'est surtout la diminution de la pression artérielle systolique (plus que celle de la pression artérielle diastolique) qui, dans cette population, diminue le risque cardiovasculaire.

Le bénéfice potentiel d'un tel traitement antihypertenseur doit-il être mis en balance avec le risque de certains effets indésirables ?

Tinetti et autres experts dans le domaine des chutes chez les personnes âgées ont évalué³ le risque de survenue de ces chutes (avec lésion sévère : fracture de hanche ou lésion au niveau de la tête fémorale par exemple) dans une population de 4.961 personnes âgées de plus de 70 ans (âge moyen en fait de 80,2 ans [ET de 6,8]), hypertendues, non institutionnalisées, avec de fréquentes comorbidités (diabète, artérite périphérique, ostéoporose, insuffisance cardiaque, etc).

Parmi ces sujets, 14,1% n'ont pas reçu, sur 3 ans de suivi, de traitement médicamenteux antihypertenseur ; 54,6% ont reçu un traitement d'intensité modérée et 31,3% un traitement antihypertenseur intensif ; il s'agit donc bien de traitements chroniques sans connaissance de la durée de ce traite-

ment avant cette étude. Un traitement « antihypertenseur » signifie un médicament issu des classes thérapeutiques suivantes : IEC et sartan, bêta-bloquant, inhibiteur calcique, diurétique. En ajustant les données par diades de sujets semblables pour un score de propension (probabilité de recevoir un traitement donné en fonction d'un ensemble de caractéristiques), le Rapport de Hasards est (versus absence de traitement antihypertenseur) de 1,22 (IC à 95% de 0,80 à 1,71) en cas de traitement antihypertenseur modéré et de 1,24 (IC à 95% de 0,83 à 1,84) en cas de traitement intensif. En analyse en sous-groupe, l'anamnèse d'une chute dans l'année précédente double le risque. Les résultats sont semblables avant et après 85 ans et selon le sexe. Dans une étude d'observation comme celle-ci, un lien de cause à effet n'est pas certain, des facteurs confondants (non identifiés) pouvant fausser les résultats.

En considérant que la morbidité et la mortalité liées à des lésions sérieuses liées aux chutes peuvent être comparables à celles qui sont liées aux événements cardiovasculaires potentiellement prévenus par un traitement antihypertenseur, les données de cette étude d'observation invitent à entamer une réflexion qui devrait être particulièrement fréquente chez les personnes âgées : l'efficacité potentielle d'un médicament ayant une indication précise (antihypertenseur diminuant le risque d'événement cardiovasculaire par exemple), doit être mis en balance avec les risques potentiels de ce médicament (chute avec lésion sévère dans ce cas) surtout chez des personnes présentant des comorbidités (multiples).

Références

- 1 Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;0:1-7. Doi:10.1136/heartjnl-2013-304111.

- 2 De Cort. Efficacité d'un traitement antihypertenseur chez des patients âgés de plus de 65 ans. *Minerva* avril 2014.
- 3 Tinetti ME, Han L, Lee DSH, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014 Feb 2014 doi :10.1001/2013.14764

ANTIHYPERTENSEUR : DIURÉTIQUE THIAZIDIQUE À FAIBLE DOSE EN PREMIER CHOIX

Dans le Formulaire MRS, nous mentionnons que pour traiter une hypertension artérielle, en l'absence de comorbidité avec indication préférentielle d'un autre choix, le premier choix de traitement est un diurétique thiazidique (chlortalidone) à faible dose.

Nous signalons aussi que l'utilisation de diurétiques thiazidiques est accompagnée d'un risque accru de survenue d'un diabète (élévation de la glycémie), mais sans pour autant élever chez ces patients le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire par rapport à des personnes n'ayant pas d'élévation glycémique sous diurétique¹⁻⁵. Ce risque semble plus élevé avec les diurétiques thiazidiques qu'avec les antagonistes calciques, les IEC, les sartans ou un placebo selon une méta-analyse en réseau⁶. Dans cette méta-analyse, aucune distinction n'est cependant faite en fonction de la dose de diurétique administrée et cette recherche inclut des études sur des périodes fort variables (de 1 à 6 ans).

Une récente RCT pragmatique, avec évaluation en insu des critères de jugement et analyse en intention de traiter, a été effectuée au Japon⁷. Cette étude multicentrique a inclus 1130 patients présentant une hypertension artérielle essentielle et traités sur un suivi médian de 4,4 ans soit (n=544) par hydrochlorothiazide 12,5mg/j ou équivalent, soit (n=586) un traitement

sans diurétique. La survenue d'un diabète (critères OMS 1998) n'est pas différente entre les 2 groupes : 4,6% sous diurétiques, 4,9% sans diurétiques soit un HR à 0,93 avec IC à 95% de 0,55 à 1,58 et avec une valeur p = 0,800.

L'extrapolabilité de tels résultats à une population occidentale reste une question.

Conclusion

Cette RCT réalisée au Japon ne montre pas de risque accru de survenue d'un diabète sur un suivi de 4,4 ans de traitement d'une hypertension par un diurétique thiazidique à faible dose versus un autre traitement.

Références

- 1 Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:1851-6.
- 2 Ernst MA, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153-64.
- 3 Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment; a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166:2191-201.
- 4 Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
- 5 Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CDO01841. DOI: 10.1002/14651858.CDO01841.pub2.

- 6 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
- 7 Ueda S, Morimoto T, Ando S et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open* 2014;4:e004576. doi:10.1136/bmjopen-2013-004576.

ASSOCIATION UMÉCLIDINIUM ET VILANTÉROL DANS LA BPCO

Nous avons souligné dans le Formulaire MRS combien l'efficacité de l'ensemble des médicaments est modeste dans le traitement d'entretien de la BPCO¹.

Les guides de pratique (GOLD, NICE) recommandent cependant des bithérapies bronchodilatatrices (anticholinergique à longue durée d'action [LAMA] et bêta2-mimétique à longue durée d'action [LABA]) ou même des trithérapies (LAMA + LABA + corticostéroïde inhalé [CSI]) comme alternatives thérapeutiques, selon le stade (GOLD) de l'affection.

Ces recommandations nous semblent en contradiction avec d'autres sources^{2,3} qui mentionnent l'absence de preuves robustes pour associer deux bronchodilatateurs à longue durée d'action (association combinée ou non à un corticostéroïde inhalé), dans le traitement de la BPCO. Il faut souligner que dans le texte du guide de pratique GOLD, les affirmations sont très fortement nuancées : « toujours trop peu de preuves que l'association de deux

bronchodilatateurs à longue durée d'action soit supérieure à un seul bronchodilatateur à longue durée d'action en termes de prévention des exacerbations » et « il est nécessaire d'avoir davantage d'études sur les trithérapies ». Des associations fixes d'un LAMA et d'un LABA seront prochainement disponibles en Belgique : l'Ultibro (glycopyrronium + indacatérol) et l'Anoro (umécliclidinium + vilantérol). Une publication récente⁴ reprend les résultats de deux études concernant l'association fixe umécliclidinium + vilantérol (deux dosages différents) versus tiotropium et versus soit umécliclidinium seul, soit vilantérol seul. Comme dans la plupart des études évaluant de nouveaux bronchodilatateurs, le critère de jugement primaire est un test respiratoire fonctionnel (ici le VEMS avant administration d'une nouvelle dose, le VEMS vallée). Un bénéfice de l'association qui sera commercialisée (UMEC 62,5 / VIL 25) versus tiotropium est non significatif dans une étude et significatif mais en-dessous de la différence clinique pertinente minimale (DCPM) dans l'autre étude ; versus umécliclidinium seul la différence n'est également pas significative ; versus vilantérol la différence est statistiquement significative mais inférieure à la DCPM. A noter des taux de sortie d'études relativement importants et différents selon les bras d'étude, sans imputation des données manquantes, ce qui diminue la validité interne des résultats de ces deux études.

Conclusion

Les résultats de ces deux études concernant une nouvelle association fixe d'un LAMA avec un LABA pour

le traitement d'entretien de la BPCO confirment les doutes précédemment formulés : nous ne disposons pas de preuves convaincantes de l'intérêt d'une telle association versus un bronchodilatateur à longue durée d'action utilisé seul.

Références

- 1 Anonymous. Preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Ther Bull* 2010;48:74-7.
- 2 Aaron S, Vandemheen K, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomised trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-5.
- 3 Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD008532. DOI:10.1002/14651858.CD008532.pub2.
- 4 Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umecclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umecclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease : results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):472-86. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7. Epub 2014 May 14.

Rédacteur en chef : J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition : R. Mersch

Rédacteur en chef adjoint : P. Chevalier

Rédaction : T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

Collaborateurs : D. Boudry, S. Vanderdonck

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info : redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses : Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable : K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web : www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



1. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older woman. A clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
2. Medina-Bombardo D, Segui-Diaz M, Roca-Fusalba, et al. What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? *Fam Pract* 2003;20(2):103-7.
3. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, et al. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents : a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:963-70.
4. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. *BMC Urol* 2004;4:4.
5. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sapg/SAPG_Decision_aid_for_UTI_in_older_people_-_May_2013.pdf
6. Christiaens T, Callewaert L. La cystite chez la femme. Recommandations pour le bon usage des antibiotiques. BAPCOC, SSMG, WVVH 2001.
7. Ninan S, Walton C, Barlow G. Investigation of suspected urinary tract infection in older people. *BMJ* 2014;348:g4070 doi :10.1136/bmj.g4070.
8. McGeer A, Campbell B, Emori TG et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control* 1991;19:1-7.
9. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, et al. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1072-7.
10. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, et al. Clinical features to identify UTI in nursing homes residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:963-70.
11. Scottish Antimicrobial Prescribing Group www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/
12. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52(482):729-34.
13. Knotterus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, et al. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment. *BMC Fam Pract* 2013;14:71.
14. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
15. SIGN. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. July 2012 www.sign.ac.uk
16. Hessen MT. In the Clinic: Clostridium difficile Infection. *Ann Intern Med* 2010;153:ITC4-1-ITC4-16.
17. Velghe A, Vogelaers D. Multiresistente micro-organismen in thuisvervangende instellingen. *Tijdschr Geneesk* 2007;63:169-73.
18. Paterson JM, Mamdani MM, MannoM, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012 DOI:10.1503/cmaj.11823.
19. Ho JMW, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011;183:1851-8.
20. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011;343:d5228.
21. LRP. Nitrofurantoïne et infections urinaires : pas en usage prolongé, rarement en curatif. *Rev Prescrire* 2012;32(345):511-2 – AMM modifiée en 2014.
22. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc* 2011;86(6):480-8).
23. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L et al. Fosfomicin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy* 1990;36(Suppl 1):46-9.
24. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomicin trometamol single dose versus pipemidic acid multiple dose. *Infection* 1990;18(Suppl 2):89-93.
25. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.
26. Knotterus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections : Network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2013 ;29 :659-70.

27. Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations. *Arch Intern Med* 2012;172:988-96.
28. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
29. Caljouw M, van den Hout W, Putter H, et al. Effectiveness of Cranberry Capsules to Prevent Urinary Tract Infections in Vulnerable Older Persons: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial in Long-Term Care Facilities. *J Am Geriatr Soc* 62:103–110, 2014.
30. Beerepoot MA, Ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections : a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12.
31. DTB. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *DTB* 2013;51(6):69-74.
32. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2008.<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/index>
33. Rédaction Formulaire MRS. Infections en MRS. *FormulR/Info* 2011;18:21-32. http://www.farmaka.be/fr/formulRinfo/2011_09_formulrinfo.pdf.
34. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001535.
35. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, et al. Urinary tract infection in male veterans. Treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62-8.
36. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ Clinical Evidence* 2008;07:801. Search date April 2007. <http://clinicalevidence.bmj.com>
37. Latour K, Catry B, Broex E, et al ; on behalf of the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Indications for antimicrobial prescribing in European nursing homes : results from a point prevalence survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:937-44.
38. Teunissen D. Oestrogenen voor preventie van recidiverende urineweginfecties bij postmenopauzale vrouwen. *Huisarts Wet* 2008;51:513-14.
39. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2
40. Van Haaren K, Visser H, Van Vliet S et al. NHG Standaard Urineweginfecties Huisarts Wet 2005:341-52. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M05_svk.htm).
41. Rodhe N, Mölstad S, Englund L, Svärdsudd K. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract* 2006;23:303-7.
42. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
43. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older woman. A clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
44. Sandberg T, Skoog G, Bornefalk Hermansson A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomized, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484-90.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infection: prevention and control of healthcare-associated infections in primary and community care. *NICE Clinical Guideline* CG139. March 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG139/Guidance/pdf/English>.
46. Nicolle LE, SHEA Long-term-care committee. Urinary tract infections in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:167-75 – SIGN 2012.
47. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3147.
48. Pickard R, Lam T, MacLennan G, et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1927-35.