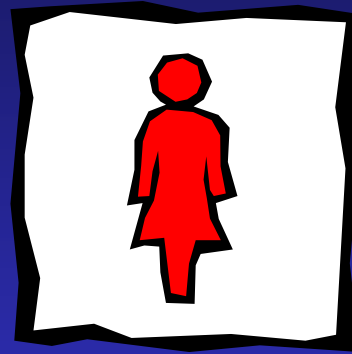


Recommandations thérapeutiques: usage rationnel des antibiotiques dans les infections urinaires



- Cystite non compliquée
- Cystite compliquée
- Pyélonéphrite aiguë
- Pyélonéphrite compliquée
- Prostatite

Cystite chez la femme

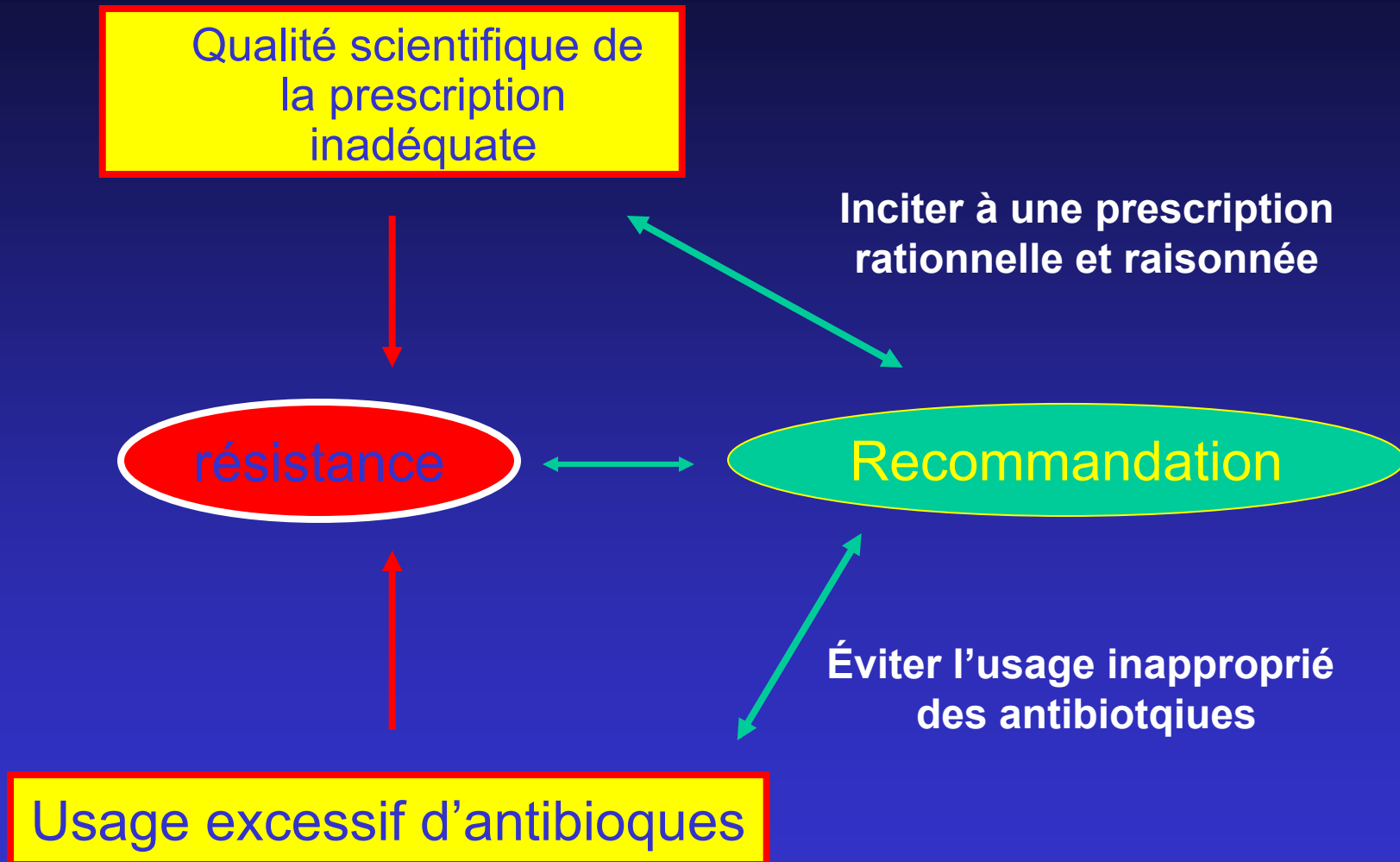


recommandations diagnostiques et
therapeutiques des infections
non compliquées de la femme

Importance clinique

- Prévalence élevée en pratique ambulatoire
- Prévalence plus élevée chez la femme car l'urèthre est plus court que chez l'homme.
- Amélioration de la qualité des soins
- Augmentation de la résistance des organismes en cause

Pourquoi des recommandations ?

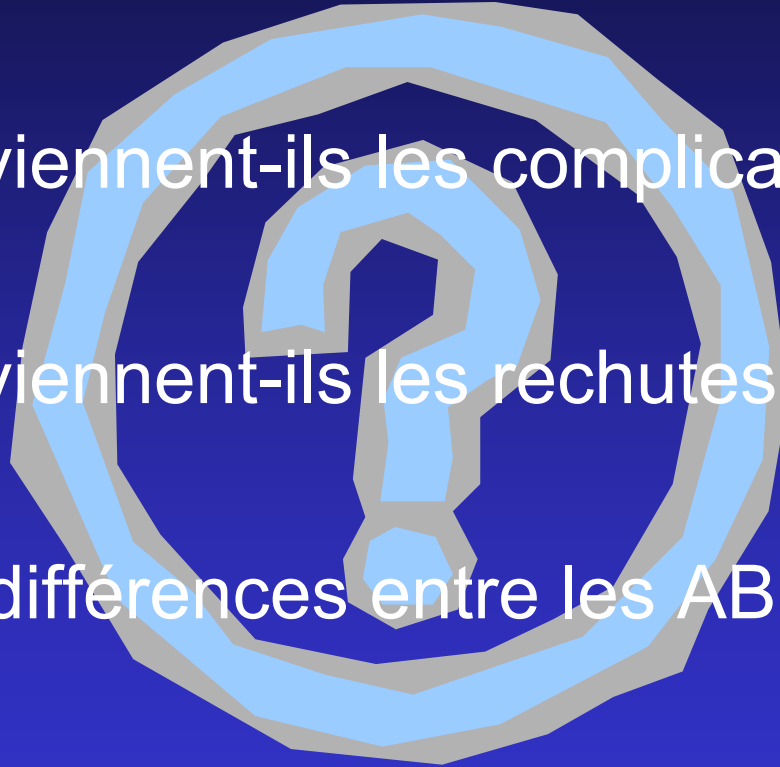


Problèmes...

- Germes responsables souvent inconnus (pas d'antibiogramme)
 - Traitement empirique généralement de mise
 - Choix thérapeutique effectué sur base des pathogènes les plus probables en fonction du tableau clinique
 - Prise en compte du profil de résistance dans la région (voir section 4A)
- Durée optimale du traitement ?
- Quand utiliser ou ne pas utiliser d'antibiotique?
 - Suivre un arbre décisionnel progressif
- Quel antibiotique utiliser ?
 - Utiliser de préférence les molécules anciennes pour épargner les nouvelles ?

Interrogations ...

- Les AB ont-ils un effet sur l'évolution clinique ?
- Les AB préviennent-ils les complications ?
- Les AB préviennent-ils les rechutes ?
- Y a-t-il des différences entre les AB ?
- Quelle est la durée optimale du traitement par AB ?



Quand parlons-nous d'infections non compliquées?

- Valeur seuil d'une infection : >100.000 bactéries/mL *
mais si symptomatique : > 100 bactéries /mL
- femme en bonne santé, adulte, non enceinte
- tout autre diagnostic exclu
- pas d'évidence d'anomalie des voies urinaires
- pas de récurrence d'une infection survenue dans les 3 mois précédents
- absence de facteur favorisant une infection par voie ascendante

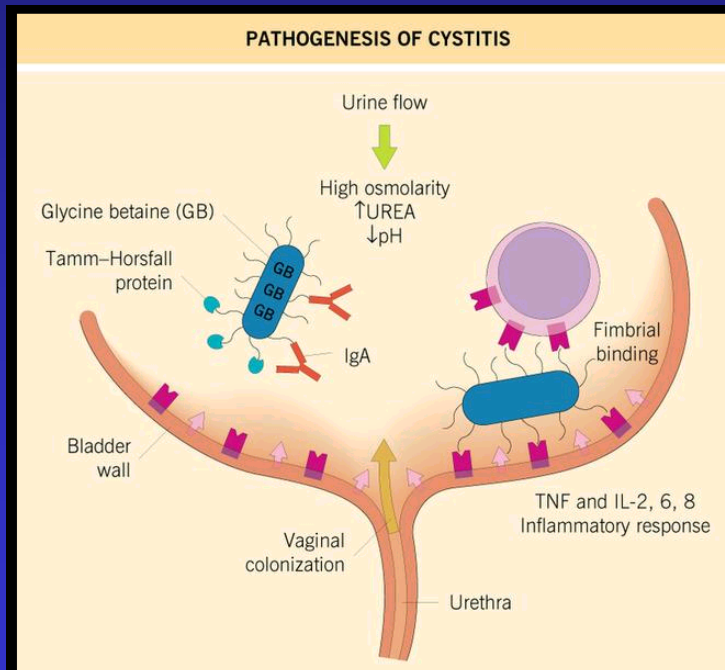
* exprimé en CFU (unités formant colonies)

Cystite:

physiopathologie et symptomatologie

Infection par voie ascendante:

bactéries commensales de la peau et des muqueuses qui rejoignent (via l'urèthre) la vessie où ils continuent à se multiplier.



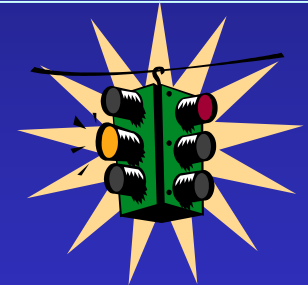
Symptômes:

- miction douloureuse
- miction difficile
- miction fréquente
- urgence



Facteurs de risque:

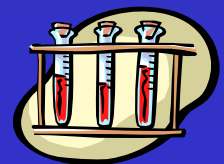
- femme
- âge
- boisson insuffisante
- séjours prolongés au petit coin
- situations favorisant les contaminations bactériennes
- vidange insuffisante de la vessie
- atrophie de la muqueuse urinaire
- consommation d'antibiotique



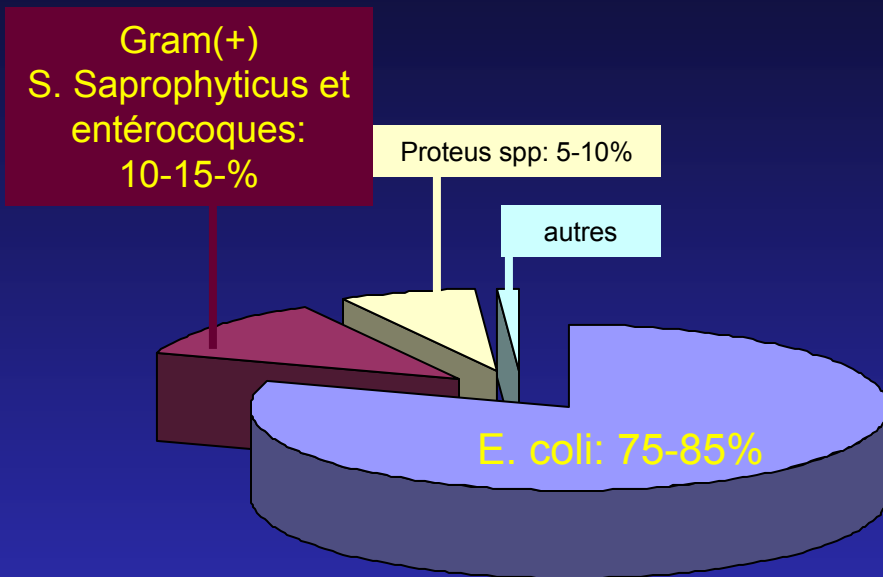
Cystite: diagnostic



- Anamnèse
 - Symptômes?
 - Durée des plaintes: > 5 jours et apparition progressive de plaintes caractéristiques d'une uréthrite (ou la suggérant fortement)
- examen clinique:
 - souvent douleur suprapubienne à la pression
- examen de l'urine de demi-jet: mise en évidence de:
 - bactéries: min. 100.000 CFU/mL d'urine (100 CFU/mL si symptômes présents),
 - identification bactérienne et antibiogramme
 - augmentation des globules blancs
 - sédiment urinaire: nombreuses cellules et débris
 - tigelette: test aux nitrites, estérase leucocytaire, GR.
 - trouble visible de l'urine



cystite: prise en charge générale

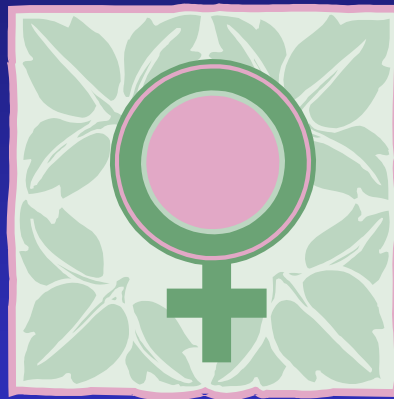


Prise en charge :

- apport de liquide suffisant (effet de "lavage")
- augmentation de la diurèse (mais pas d'évidence !!)
- thérapie empirique
- antibiothérapie ciblée

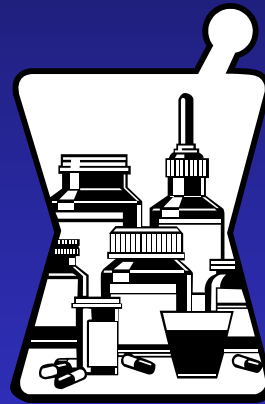


Utilisation des antibiotiques dans la cystite non compliquée chez la femme



recommandations

Choix de l'antibiotique, de la dose, du schéma d'administration



PK/PD au service du patient

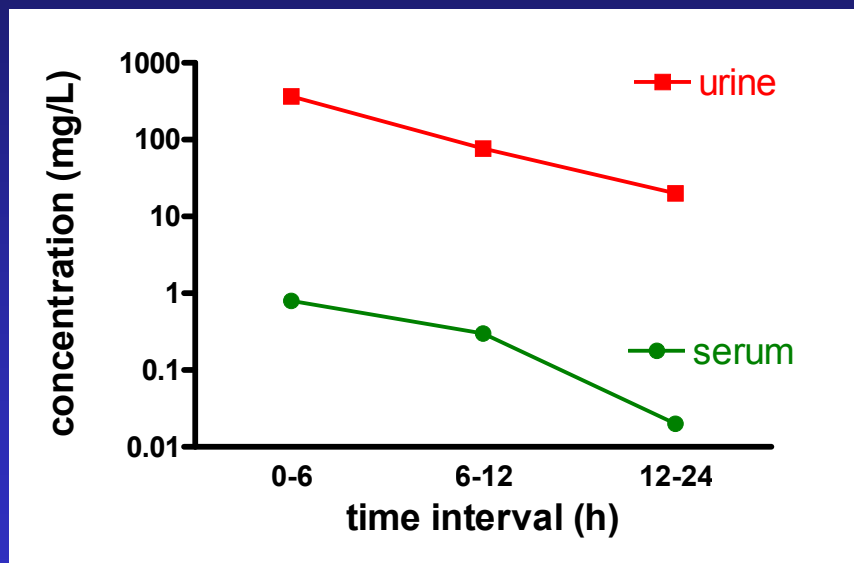
Propriétés de l'antibiotique idéal pour le traitement d'une infection urinaire:

- Concentration élevée dans l'urine
- spectre incluant les principaux germes en cause sans affecter la flore vaginale ou intestinale
- peu d'effet secondaires
- prix bas

Faudrait-il éviter certains antibiotiques dans les infections non compliquées à cause de la problématique des résistances ?

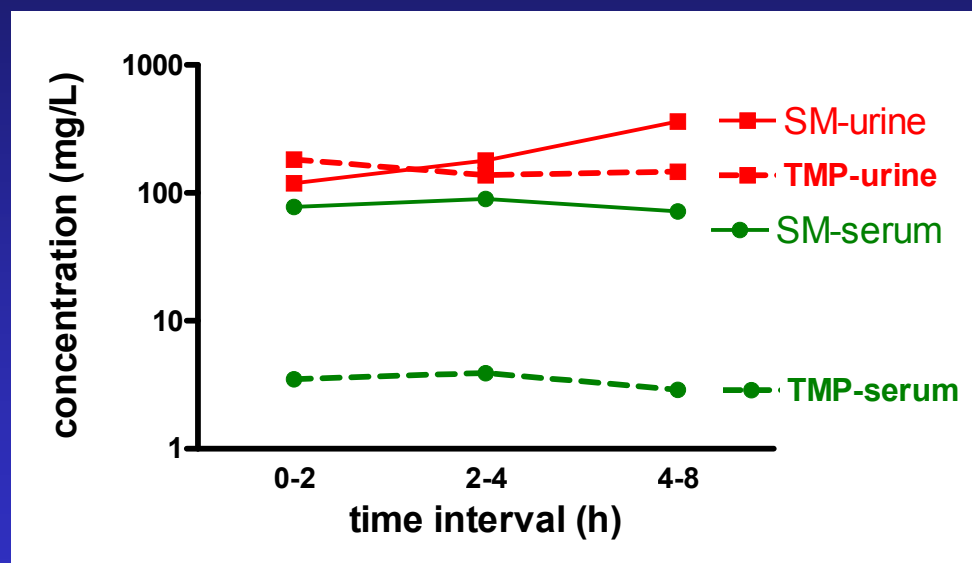
Nous recherchons un antibiotique qui se concentre dans l'urine ...

Ciprofloxacin, 500 mg po



PK data: Boy et al, Int J Antimicrob Agents. 2004 23 Suppl 1:S6-16

cotrimoxazole, 160/800 mg po



PK data: Tartaglione et al, Antimicrob Agents Chemother. 1988 32 : 1640-1643

Que savons-nous du PK/PD dans l'urine ?



Quasi rien !

- pas de corrélation entre la C_{max} sérique et le succès thérapeutique

Preston et al, JAMA. 1998 Jan 14;279(2):125-9.

- Pour les quinolones, une ASC / CMI très élevée dans l'urine est sûrement nécessaire
(l'activité des quinolones est en effet réduite si le pH de l'urine est acide)
mais rappelez-vous que l'ASC urine > ASC plasma



Premier choix

Nitrofurantoïne



- *E. coli*, entérocoques et *S. saprophyticus* très sensibles
- peu de résistance
- bonne tolérance
- peu d'influence sur la flore intestinale
- bon marché

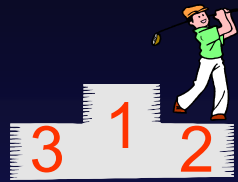


- *Proteus* et *Klebsiella* intrinsèquement résistants
- efficacité réduite en cas d'insuffisance rénale ou d'alcalinisation de l'urine

Trimethoprim

- aussi efficace qu'en combinaison avec un sulfamidé, mais moins d'effets secondaires

- résistance en croissance dans d'autres pays.



Deuxième choix

Co-trimoxazole



- bonne efficacité clinique
- bon marché



- résistance en augmentation (30 %)
- effets secondaires (dermatologiques et gastro-intestinaux)

Fluoroquinolones

- très efficaces
- Bactéricides

- spectre trop large
- en raison des résistances croissantes, réserver aux infections compliquées.
- cher

Fosfomycine

- spectre trop large
- *S. saprophyticus* intrinsèquement résistant
- sélection aisée de résistance par mutation
- peu d'études cliniques



Troisième choix

beta-lactames



- bactéricides (mais lentement)
- utilisables chez la femme enceinte



- Risque élevé de résistance
- Mauvaise tolérance car nécessité d'utiliser une combinaison incluant l'acide clavulanique (comme inhibiteur des β -lactamases)

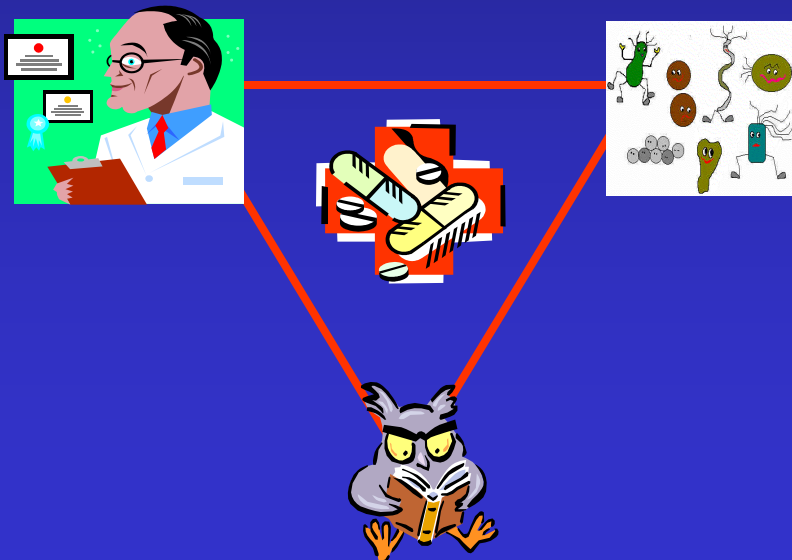
Thérapie empirique

Qu'est ce qu'une thérapie empirique ?

- sans culture ni antibiogramme
- fondée sur le tableau clinique
- tenant compte des agents responsables potentiels et de leur profil de résistance

Quel antibiotique ?

- En cas d'infection isolée
 - Nitrofurantoine 100 mg 3x/jr
OU
 - Trimethoprim 300 mg 1x/jr
- En cas de récurrence
 - passer à un autre antibiotique de "premier choix" (car risque élevé d'acquisition de résistance vis-à-vis du premier antibiotique utilisé)

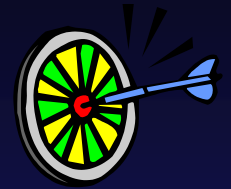




Durée de la thérapie ?

- Premier choix: traitement de 3 jours
 - Plus efficace que le traitement d'un jour
 - aussi efficace qu'un traitement de 7 jours *
 - autres avantages (par rapport à un traitement de 7 jours):
 - meilleure observance
 - plus économique
 - moins d'effets indésirables
 - Deuxième choix: traitement d'un jour ("minute")
 - moins efficace globalement
 - mais plus efficace en cas d'usage de co-trimoxazole ou d'une fluoroquinolone en comparaison avec une β -lactame.
 - déconseillé chez
 - patients âgés
 - en cas de diabète
 - en cas de grossesse
 - si les symptômes persistent > 5 jrs
 - infection au cours des 6 semaines précédentes
- * Pour les nitrofurantoïnes, toujours traiter 7 jours

Thérapie ciblée (sur base de l'isolement)



- si plus de deux récurrences endéans les deux mois
 - demander un antibiogramme
- commencer la thérapie sur base de la réponse du laboratoire
- essayer de réserver les quinolones pour les infections compliquées car elles constituent souvent la seule alternative orale valable.



- amoxicilline: haut niveau de résistance - antibiogramme indispensable
- amoxiclav: spectre trop large (*S. aureus* !!), tolérance médiocre
- céfuroxime axétil: spectre trop large

Traitement prophylactique



Quand ?

- Si plus de 3 infections urinaires par an
OU
- plus de 2 infections urinaires pendant les 6 derniers mois

Pourquoi ?

- PREVENTION des récurrences

Comment ?

- Nitrofurantoin 50-100 mg/jr
OU
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole
1 à 2 co./jr

Combien de temps ?

- au moins 6 mois

Cystite compliquée

De quoi s'agit-il ?

- Infection atteignant le rein, et, chez l'homme, la prostate...
- Infection des voies urinaires chez un sujet à risque ou considéré comme tel...
- Sujets à risque:
 - sujets masculins
 - enfants
 - patients âgés
 - femmes enceintes
 - présence de sonde urinaire

Comment traiter ?

- Antibiothérapie à spectre large en raison des germes potentiellement impliqués:
 - Proteus spp, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia, Enterococci, Staphylococci*, ou infections fongiques
- Risque nettement plus élevé de résistance que dans la cystite aiguë.
- La culture et l'identification sont essentielles
- Une antibiothérapie d'emblée est indispensable

Choix de l'antibiotique...

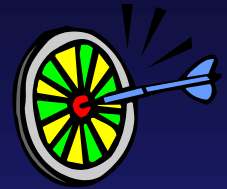
Thérapie empirique

Uniquement si tableau clinique sévère



- antibiotique à large spectre
- premier choix: fluoroquinolone, car
 - spectre large et adapté
 - concentrations élevées dans l'urine et le système urinaire

Thérapie ciblée



- en fonction des résultats de l'antibiogramme
- choisir, sur cette base, un antibiotique au spectre le plus étroit possible

Durée de la thérapie:
7 tot 14 jours



Populations spéciales...

Femmes enceintes



- bactériurie symptomatique
ET asymptomatique

→ **traiter** avec un antibiotique.
- Choix à effectuer en fonction du **profil de sécurité de l'antibiotique** en cas de grossesse
 - ➔ 2ème trimestre - début du 3ème trimestre: nitrofuranes
 - ➔ 1er trimestre – fin du 3ème trimestre: ampicilline ou érythromycine, si nécessaire, amoxicilline + acide clavulanique
 - ➔ si allergie à la pénicilline : céphalosporine ou érythromycine

Patients âgés



- Ne traiter **que les bactériuries symptomatiques**

Pyélonéphrite acquise au domicile (communautaire)



Symptômes

- fièvre (et frissons)
- mictions fréquentes
- miction douloureuse



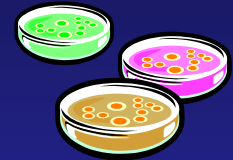
- difficultés à uriner
- douleurs lombaires

Diagnostic

- Symptomatologie



- culture urinaire

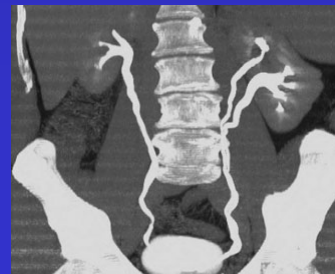


- hémoculture



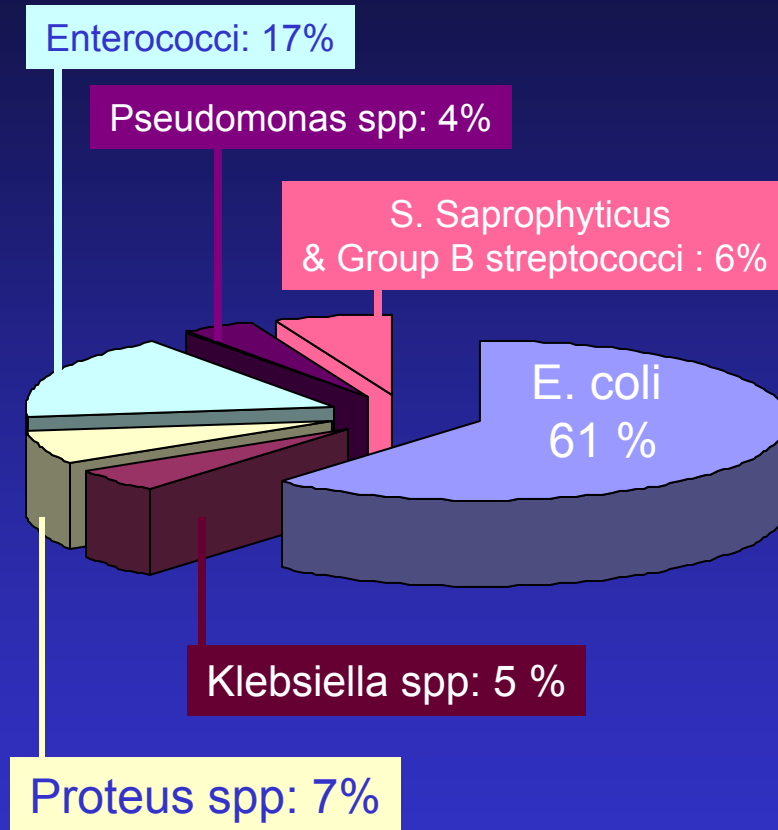
- Imagerie

- perte de linéarité
- obstruction / congestion
- abcès ...



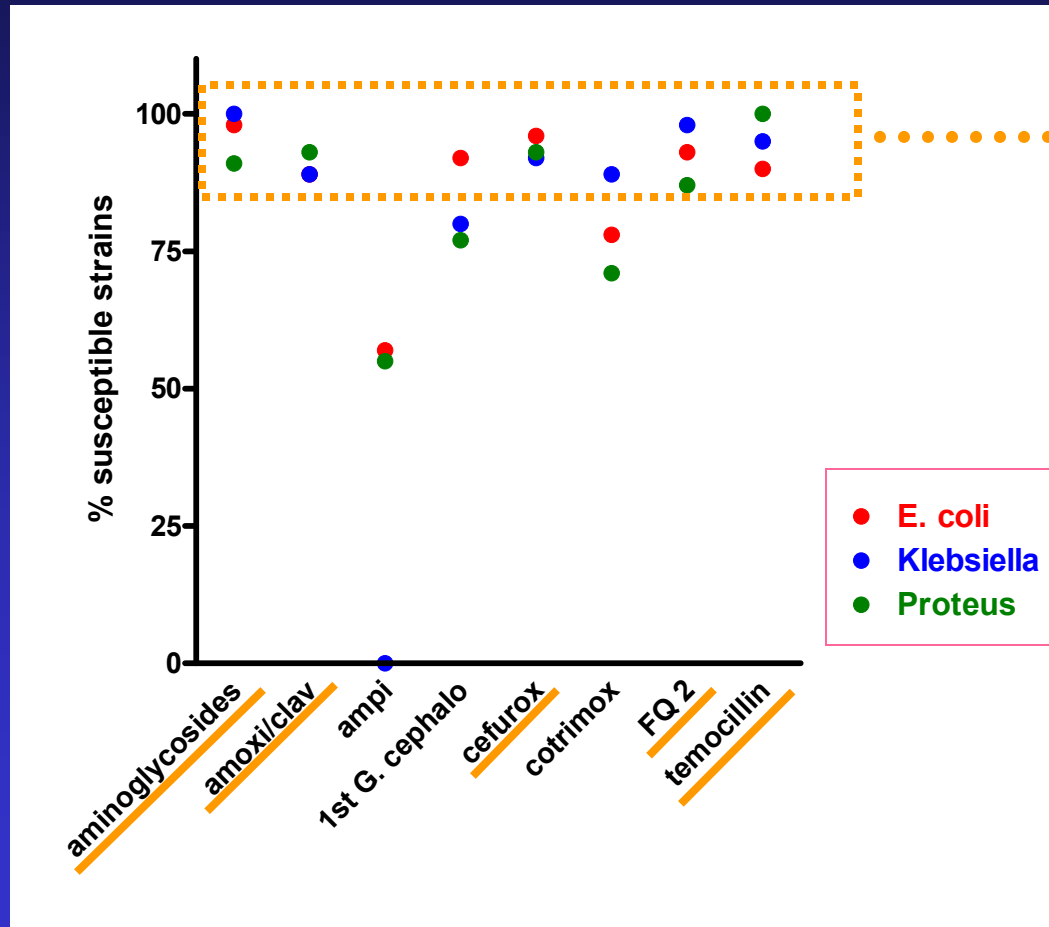
Radiology rounds
volume 1 issue 6
november 2003 Janet
Cochrane Miller

Etiologie



Belgian survey, 2000

Microbiologie : résistances actuelles en Belgique (1 de 2)



➤ Résistance rares

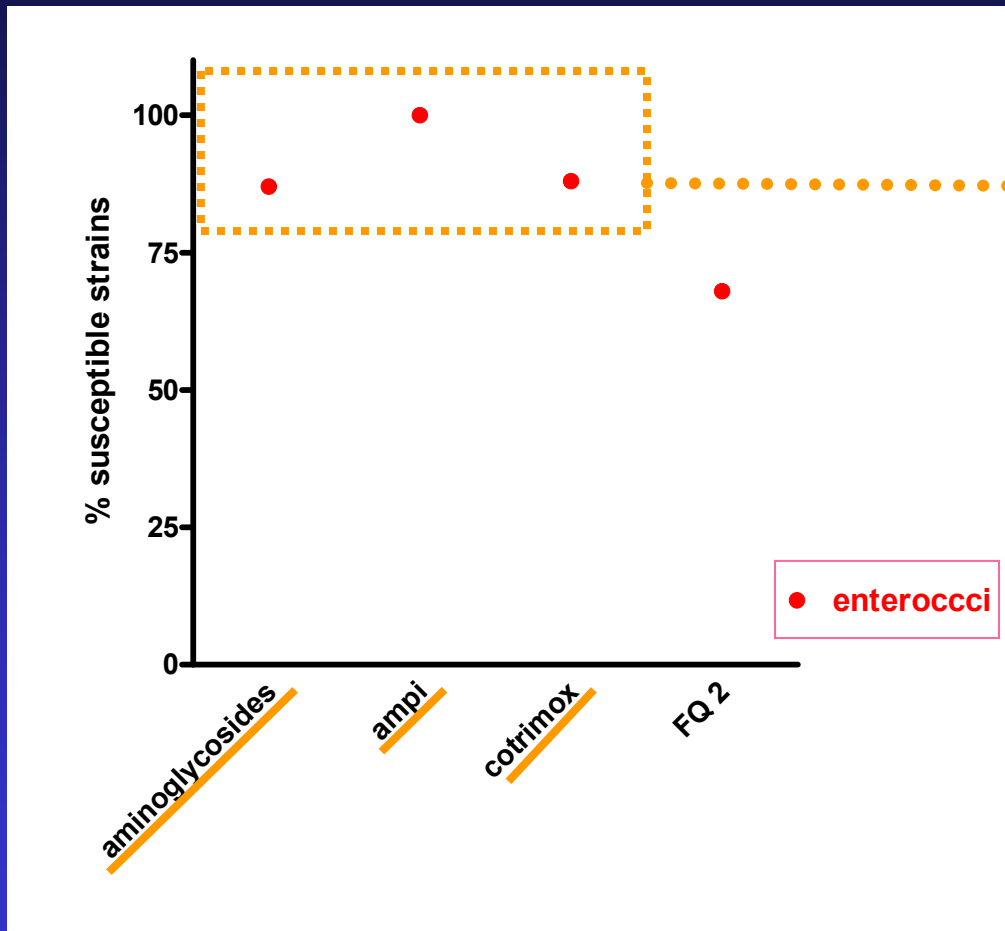


les antibiotiques **soulignés** conviennent à la thérapie empirique



Data: BAPCOC report, 2002

Microbiologie : résistances actuelles en Belgique (2 de 2)



Résistance rares



les antibiotiques **soulignés** conviennent à la thérapie empirique



Data: BAPCOC report, 2002

Recommandations ...

Quelle est la thérapie antibiotique la mieux adaptée à une patiente souffrant de pyélonéphrite aiguë ?

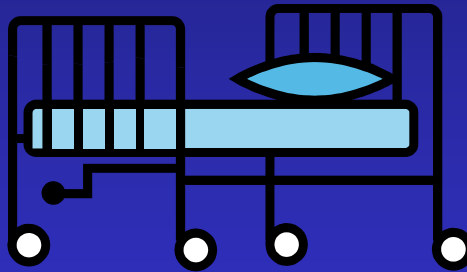


Pyélonéphrite non-sévère

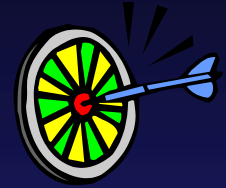
- **Thérapie empirique**
 - **Premier choix:**
 - **fluoroquinolone orale en monothérapie**
 - **traitement ambulatoire si:**
 - possibilité d'administration orale
 - pas de signes de gravité de l'infection
 - pas d'insuffisance rénale
 - **PAS de fluoroquinolone de 1ère génération car les taux sériques sont trop faibles**
 - **PAS d'association avec un aminoglycoside sauf en cas d'infection sévère**
 - **PAS d'ampicilline ni de céphalosporines de 1ère génération ni de co-trimoxazole (en raison du profil de résistance en Belgique)**
 - **Si contre-indication d'une fluoroquinolone:**
 - amoxicilline-acide clavulanique
 - Céphalosporine de 2ème génération
 - témocilline

Pyélonéphrite sévère

Hospitalisation indispensable !!



Choix de l'antibiotique



• Thérapie empirique

– Premier choix:

- fluoroquinolone
- d'abord en intra-veineux
- Puis, changement pour une forme per-orale (voir plus loin)

– Alternative:

- témocilline
- céphalosporine de 2ème génération
- amoxicilline-ac. clavulanique

– En cas de choc septique (uniquement):

- Association d'un aminoglycoside et d'une céphalosporine de 2ème génération

• Thérapie ciblée

– Sur base de la culture urinaire et de l'antibiogramme

– Premier choix:

- fluoroquinolone
- cotrimoxazole
- en cas de présence d'entérocoques:
 - amoxicilline
 - ampicilline
 - éventuellement en combinaison avec un aminoglycoside

– Patient non-hospitalisé: voir plus loin

Passage IV-per os et traitement ambulatoire

En fonction:

- de l'amélioration clinique (absence de symptômes et de fièvre)
- de l'antibiogramme (culture urinaire)
- si possible, après 24 à 48 h
- patient sans
 - Infection sévère
 - Insuffisance rénale

Un patient qui ne s'améliore pas en 48-72 heures d'un traitement ambulatoire doit

- avoir une culture urinaire et un antibiogramme
- être placé sous fluoroquinolone parentérale ou un des antibiotiques proposés en alternative

Schéma de traitement

Antibiotique	durée	dose
Ciprofloxacine	7 – 14 jrs*	250-500 mg X 2, po
Lévofloxacine		200-400 mg X 2, IV
Ofloxacine		250-500 mg X1, po ou IV
		200-400 mg X1, po ou IV
Amoxi-clav	14 jrs	500 mg X 3, po
		1 g X 4, IV
Céfuroxime		500 mg X 2, po
		750 mg – 1.5 g X 3, IV
Témocilline		1 g X 2, IV
Cotrimoxazole		160/800 mg X2, po ou IV
Ampicilline		1 g X 4, IV
Amoxicilline	400 mg X 3 of X 4, po	

* 7 jrs: infection modérée; 14 jrs: infection sévère

BAPCOC guidelines, 2002

Recommandations ...

Quelle est la thérapie antibiotique la mieux adaptée à un patient masculin souffrant de pyélonéphrite aiguë sans prostatite ou obstruction des voies urinaires?

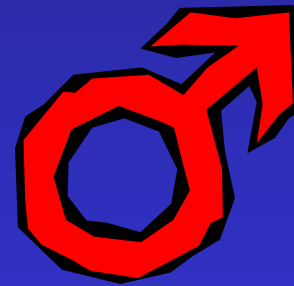
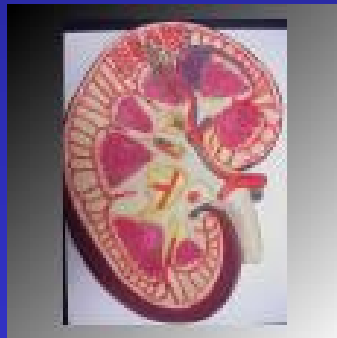
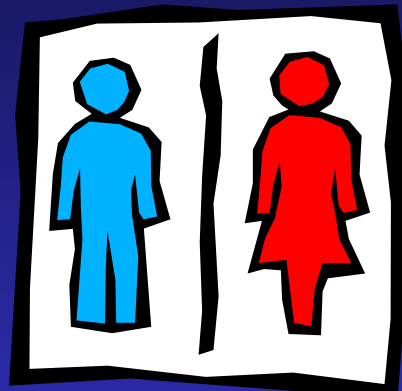


Schéma thérapeutique et durée

- Même schéma que pour une femme en bonne santé



- Durée: 14 jours (sinon, risque élevé de récurrence)



Recommandations ...

Thérapie antibiotique chez la femme enceinte



B. Peebles, The pregnancy

Choix de l'antibiotique

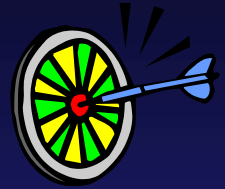
- Admis

- Nitrofurantoïne
- Céphalosporines
- Amoxicilline
- Cotrimoxazole pendant les 8 premiers mois uniquement (l'activité antagoniste vis-à-vis de l'acide folique est minimale aux doses recommandées vu la courte durée du traitement)

- Non admis

- Fluoroquinolones
- Cotrimoxazole pendant les dernières semaines de la grossesse (risque d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire du nouveau-né)
- Fosfomycine (mais à éviter pendant les 3 premiers mois)

Choix de l'antibiotique



• Thérapie empirique



– Premier choix:

- ceftriaxone *
- céfazoline * (moins chère
MAIS
spectre étroit !)

– Deuxième choix:

- céfuroxime
- Amoxicilline-ac. clavulan. *
- Aztreonam * **en cas**
d'allergie aux pénicillines)

– Pas de quinolone (*"FDA safety categories"*)

• Thérapie ciblée

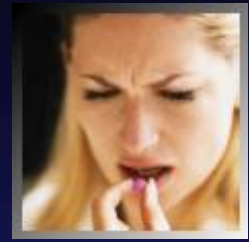
- Sur base de
l'antibiogramme
- Sur base du profil de
sécurité pendant la
grossesse

* formes parentérales pour assurer
une bonne biodisponibilité
(vomissements ...)

Schéma de traitement

Antibiotique	durée	dose
Cefazoline	10-14 jours	1 g X 3 of X 4 , IV
Ceftriaxone	↓	1 g X 2 (jour 1), 1 g X 1, IV ou IM
Cefuroxime		0.75 g – 1.5 g X 3, IV
Amoxi/clav		1 g X 4

Passage voie IV – voie orale



- Court séjour à l'hôpital recommandé
- Passage à la voie orale: amélioration clinique
 - Pas de sepsis sévère
 - Pas de co-morbidité
 - Pas d'accouchement prématuré
- Choix sur base de l'antibiogramme et du profil de sécurité de l'antibiotique pendant la grossesse
- Traitement à domicile possible si:
 - Début de la grossesse
 - Pas de sepsis sévère
 - Pas d'autres complications
 - Pas d'accouchement prématuré
- Préférer une céphalosporine de 2ème génération: cefuroxime axétil

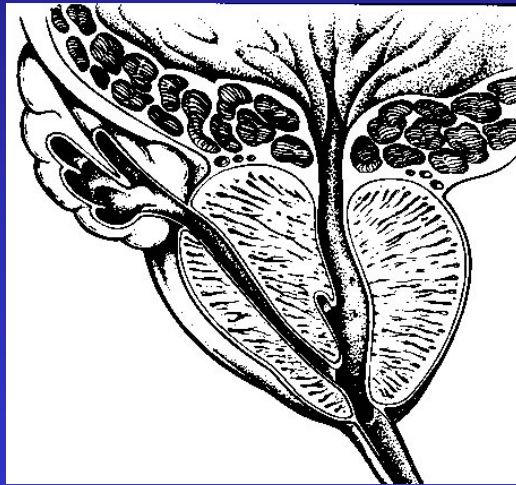
Prostatite : physiopathologie

- Pas de certitude quant à la voie d'accès des bactéries à la prostate



- hématologique?
- Infection ascendante via l'urèthre?
- Infestation lymphatique au départ du rectum ?
- Reflux depuis une urine infectée?
- Favorisé par une chirurgie de la prostate ou l'introduction d'instruments dans l'urèthre.
- Comportement sexuel joue un rôle dans la physiopathologie

Prostatite



Prostatite aiguë

Etiologie

- Gram (-) de la flore intestinale: o.a. *E. coli*
- (*N. gonorrhoeae*)
- *P. aeruginosa*

Physiopathologie

- Inflammation d'une partie de la prostate
- Oedème diffus
- Hyperémie du stroma
- Parfois, micro-abcès qui peuvent conduire à des collections de pus visibles

Symptomatologie

- Chaleur et gonflement locaux
- Prostate sensible
- Fièvre élevée et frissons
- Douleur du périnée
- Mal au dos
- Symptomatologie d'une infection des voies urinaires
- Parfois rétention urinaire (obstruction)
- bactériurie

Diagnostic

- Culture de l'urine de mi-jet et coloration de Gram

Prise en charge de la prostatite aiguë

Premier choix :

- Fluoroquinolones
 - Ciprofloxacine si *P. aeruginosa* suspecté, 500 mg X 2 po

Second choix:

- Cotrimoxazole, 800/160 mg X 2 po

Alternatives:

- Céphalosporines (céfuroxime)
- Amoxicilline + acide clavulanique

Durée minimale : 2 semaines, souvent 4 semaines
(prévention d'infections chroniques)

Concentration de la ciprofloxacine dans les liquides de la prostate

ratio liquide de la prostate/plasma*

Liquide prostatique

0.23

> CMI enterobacteriaceae
< CMI *P. aeruginosa*

Liquide d'éjaculation

8.4

Liquide séminal

7.7

> CMI enterobacteriaceae
> CMI *P. aeruginosa*

* Dose unique de 750 mg

Dose élevée
et traitement prolongé
nécessaires

Prostatite chronique

Etiologie

- *E. coli* (80%)
- *Klebsiella*
- *Enterobacter*
- *P. mirabilis*
- *Enterococci*
- *Candida*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Mycobacteriae*
- *Cryptococcus neoformans*

Physiopathologie

- La plupart du temps, non précédé par une prostatite aiguë
- Peu de symptômes prostatiques associés
- La prostate est seulement le siège d'une infection à bas bruit
- Inflammation locale non aiguë
- Peut conduire à une cystite aiguë ou une pyélonéphrite

Pristatite chronique



Symptomatologie

- Souvent asymptomatique
- Sensibilité du périnée
- Douleur dans le bas du dos
- Infections aiguës des voies urinaires à répétition
- Fièvre légère
- Dysurie



Diagnostic

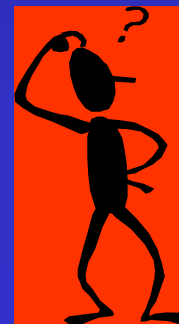
- Culture quantitative simultanée de:
 - Urine de l'urèthre
 - Urine de mi-jet
 - Sécrétions prostatiques obtenues par massage
 - Urine après massage
- Analyser les échantillons immédiatement !
- Éventuellement, rechercher la bactériurie avant la culture des liquides prostatiques

Prise en charge de la prostatite chronique

Problèmes:

- Peu d'antibiotiques pénètrent dans la prostate enflammée.
- Des foyers infectieux peuvent se trouver dans des petits calculs ou abcès et sont donc difficiles à atteindre.
- Ces facteurs favorisent les infections urinaires à répétition

→ PRISE EN CHARGE DIFFICILE



Prise en charge de la prostatite chronique

Traitement antibiotique primaire

- Uniquement antibiotiques basiques et lipophiles (capables de pénétrer dans le milieu acide de la prostate):
 - **Bonne pénétration pour:**
 - Fluoroquinolones de 2ème génération (ciprofloxacine: 500 mg 2X/jour): 30 jours
 - Triméthoprim (800/160 mg 2x/jour): 3 mois
 - Macrolides (mais spectre inadapté!)
 - **Mauvaise pénétration pour:**
 - pénicillines
 - céphalosporines
 - tétracyclines
 - nitrofurantoïne
 - vancomycine



Prise en charge de la prostatite chronique

Traitement chirurgical secondaire :



- **Prostatectomie transurétrale partielle**: conduit à la guérison uniquement si tout le tissu infecté peut être retiré
 - Efficace chez 1/3 des patients
- **Prostatectomie transurétrale radicale** :
 - Succès plus fréquent
- **prostatectomie totale** : contre-indiqué