



Traitement des infections urinaires simples: impact des résistances antibiotiques croissantes dans la communauté



Rev Med Suisse 2012; 8: 878-81

O. Clerc
G. Prod'hom
C. Petignat

Dr Olivier Clerc
Service des maladies infectieuses
Dr Guy Prod'hom
Institut de microbiologie
Dr Christiane Petignat
Service de médecine préventive
hospitalière et Unité cantonale HPCI –
Hygiène prévention et contrôle
de l'infection – Vaud
CHUV, 1011 Lausanne
olivier.clerc@chuv.ch

Uncomplicated urinary tract infections: impact of increasing antibiotic resistance in the community

Uncomplicated urinary tract infections are commonly encountered in primary care and frequently lead to empirical antibiotic prescriptions. The development of antibiotic resistance in the community explains treatment failures observed with commonly-prescribed drugs such as quinolones and co-trimoxazole. This article describes the epidemiology of antibiotic resistance among pathogens causing uncomplicated urinary tract infections and the consequences in terms of recommendations for empirical antibiotic therapy.

L'infection urinaire non compliquée est une cause fréquente de consultation chez le médecin de premier recours et un motif important de prescriptions d'antibiotiques empiriques. Le développement de résistances aux antibiotiques dans la communauté explique certains échecs de traitement avec des molécules largement utilisées comme les quinolones ou le co-trimoxazole. Cet article décrit l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des germes impliqués dans les infections urinaires simples et ses conséquences concernant les recommandations de traitements empiriques récemment révisées.

INTRODUCTION

On distingue les infections urinaires dites *simples*, qui intéressent des femmes jeunes en dehors du contexte de la grossesse, sans comorbidité ni anomalie anatomique ou fonctionnelle du tractus urinaire, des infections urinaires *compliquées*. L'infection urinaire simple, qui fait l'objet de cet article, comprend ainsi les cystites et pyélonéphrites aiguës dont les présentations cliniques sont bien connues. Cette distinction conditionne à la fois la démarche diagnostique et le traitement.^{1,2}

L'infection urinaire simple est un motif de consultation très fréquent en médecine de premier recours. Une incidence annuelle de cystite de 11% a été décrite chez la femme avec au moins un épisode au cours de la vie pour plus de la moitié

d'entre elles. Aux Etats-Unis, la cystite aiguë motiverait 3,6 millions de consultations ambulatoires annuellement.³ Même si son évolution spontanée ou sous un traitement placebo est favorable dans près de la moitié des cas,^{1,4} la morbidité et les coûts indirects liés à l'infection justifient un traitement antibiotique. Le risque de récurrence allant jusqu'à 50% à un an,^{3,5} il s'agit donc d'un motif très fréquent de prescription d'antibiotiques en communauté.

PARTICULARITÉS DE L'INFECTION URINAIRE SIMPLE

Les micro-organismes à l'origine d'infections urinaires simples sont prévisibles (tableau 1). *Escherichia coli* est responsable de plus de 70% des épisodes. Parmi les germes Gram positifs, *Staphylococcus saprophyticus* est le plus fréquemment isolé.^{1,6,7} Si la répartition de ces uropathogènes est constante, leur profil de résistance aux antibiotiques varie grandement selon les régions ou pays considérés, principalement concernant les germes Gram négatifs. La connaissance de l'épidémiologie locale est donc essentielle à l'établissement des recommandations de traitements empiriques.

Si une culture d'urines est recommandée lors de suspicion de pyélonéphrite ou d'un premier épisode d'infection urinaire,^{2,8} il en est différemment pour la cystite. En l'absence d'écoulement vaginal, la présence de symptômes évocateurs associée à un test à la bandelette urinaire positif pour les nitrites/leucocytes confèrent une probabilité diagnostique de cystite supérieure à 90% et font fréquemment renoncer à une confirmation microbiologique.^{2,9} Si cette attitude est défendable



Tableau 1. Répartition des pathogènes de l'infection urinaire simple
(Adapté de réf. 1,6,7).

Gram négatifs			
<i>Escherichia coli</i>	70-95%	<i>Enterobacter sp</i>	< 1%
<i>Proteus mirabilis</i>	1-3,5%	<i>Pseudomonas sp</i>	< 1%
<i>Klebsiella sp</i>	1-3,5%	Autres	< 1%
<i>Citrobacter sp</i>	< 1%		
Gram positifs			
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,6-10%		
Entérocoques	1-4%		
Streptocoques groupe B	< 1%		
Autres	< 1%		

dans une optique de limitation des coûts de prise en charge d'une infection fréquente, elle rend difficile la surveillance des résistances aux antibiotiques des pathogènes en cause.

RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Les bases de données des laboratoires de microbiologie génèrent des informations importantes sur les résistances. Toutefois, ces données mêlent en général des souches communautaires et hospitalières et tendent ainsi à surestimer les taux de résistances dans la communauté.¹⁰ En Suisse, un projet national de surveillance de l'antibiorésistance, basé à l'Institut des maladies infectieuses de l'Université de Berne, a débuté en 2008. Les données de 22 laboratoires privés et hospitaliers, provenant de patients ambulatoires et hospitalisés, sont incluses et accessibles de manière interactive sur le site www.anresis.ch. Le **tableau 2** illustre le type d'informations accessibles.

Plusieurs études internationales ont évalué les sensibilités antibiotiques dans le cadre d'infections urinaires communautaires et documentent des taux de résistances variables.¹¹⁻¹³ Concernant les quinolones (ciprofloxacine, lé-

vofloxacine), la proportion d'*E. coli* résistants varie par exemple de 3 à 20% dans une étude américaine de 2003-2004, en fonction des Etats considérés.¹³ Cette proportion est variable mais en augmentation constante dans les études européennes, jusqu'à plus de 10% récemment.^{11,12} En Suisse romande, les données de ANRESIS (Centre suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance) montrent que 13% des souches d'*E. coli* collectées en ambulatoire étaient résistantes en 2010. L'administration préalable de quinolones est un facteur de risque qu'une infection subséquente soit causée par un germe résistant. Une corrélation nette entre l'utilisation préférentielle de cette classe et l'émergence de résistances à son encontre dans la communauté a ainsi pu être mise en évidence.¹⁴ La résistance d'*E. coli* au co-trimoxazole (Bactrim), largement utilisé en cas de cystite, concerne jusqu'à 40% des souches selon des données nord-américaines¹³ et environ 22% en Suisse romande (**tableau 2**). A l'inverse, les taux de résistances à la nitrofurantoïne et à la fosfomycine restent inférieurs à 5%.

La production d'enzymes, inactivant les antibiotiques de la classe des bêta-lactames (ESBL: *Extended-spectrum beta-lactamases*) par *E. coli* ou d'autres germes Gram négatifs, représente un phénomène longtemps considéré comme limité au milieu hospitalier. Ces enzymes dégradent les pénicillines et céphalosporines fréquemment utilisées en cas d'infections urinaires. Depuis la fin des années 1990, les entérobactéries productrices d'ESBL émergent également en tant que pathogènes responsables d'infections urinaires communautaires.¹⁵ Cette évolution épidémiologique inquiétante est mal comprise. Une origine alimentaire est possible, ce type de germe ayant été retrouvé sur différentes viandes vendues au détail en supermarché.¹⁶ Les germes porteurs d'ESBL sont généralement résistants à d'autres classes d'antibiotiques (de l'ordre de 80% pour les quinolones et le co-trimoxazole dans une étude suisse),¹⁷ ce qui complique le traitement. Les taux de résistances à la nitrofurantoïne (< 15%) et à la fosfomycine (< 10%) restent cependant bas.^{17,18} En Suisse romande, le pourcentage d'*E. coli* producteur d'ESBL se montait à 3,4% en 2010 (ANRESIS).

DOMMAGES COLLATÉRAUX LIÉS À LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES

L'utilisation d'antibiotiques s'accompagne d'effets indésirables sur la flore bactérienne du patient, même lors de traitements brefs, comme en témoigne la survenue occasionnelle de candidoses vaginales ou de colites à *Clostridium difficile* notamment.¹⁹ La sélection de micro-organismes résistant à un antibiotique donné et éventuellement la colonisation par des germes multirésistants représentent d'autres conséquences dommageables moins évidentes.⁶ L'effet des différentes classes d'antibiotiques sur la flore fécale, réservoir des entérobactéries à l'origine d'infections urinaires, est variable. Une altération de cette flore, traduite par l'émergence de résistances, a été démontrée dans les suites de traitements par quinolones, céphalosporines, amoxicilline et co-trimoxazole.^{6,20,21} Cet effet n'a pas été mis en évidence pour la fosfomycine et la nitrofurantoïne, possiblement en lien avec une absorption digestive suivie d'une excrétion rapide par les voies urinaires, ce qui pour-

Tableau 2. Pourcentage de résistances d'*Escherichia coli* en Suisse romande

(Souches collectées chez des patients ambulatoires).
Données du site www.anresis.ch

	2008	2009	2010
Quinolones	12,5%	12,6%	13,1%
Co-trimoxazole	22,2%	23,2%	24,1%
Amoxicilline/clavulanate	6%	7,3%	7,9%
Nitrofurantoïne	1,5%	1,5%	1,4%
Ceftriaxone	2,3%	3,2%	3,6%
Céfépime (ESBL – Extended-spectrum beta-lactamases)	1,9%	2,8%	3,4%



rait expliquer l'absence d'augmentation des résistances à ces molécules.^{6,11-13,22} Par ailleurs, l'utilisation de céphalosporines et de quinolones est un facteur de risque d'infection par une souche communautaire d'*E. coli* productrice d'ESBL.¹⁸ La prescription d'antibiotiques, pour une infection bénigne et fréquente comme la cystite non compliquée, doit tenir compte de ces conséquences potentielles sur l'épidémiologie dans la communauté.

TRAITEMENTS PROPOSÉS

En 2010, les recommandations de traitement, concernant les infections urinaires non compliquées intégrant cette évolution épidémiologique, ont été mises à jour.⁶ Les principales options thérapeutiques sont résumées dans le **tableau 3** et les premiers choix proposés sont détaillés ci-après. Une rotation d'antibiotiques est justifiée en cas de cystites à répétition. Un échec clinique lors du traitement empirique d'une cystite impose la réalisation d'une culture d'urines.

Cystite simple

Fosfomycine (Monuril)

Cet antibiotique, isolé en 1969, est bactéricide par l'inhibition de la synthèse d'un précurseur de la paroi cellulaire. En Suisse, seule la forme orale (fosfomycine-trométamol) est disponible. La prise à jeun permet d'améliorer sa biodisponibilité. Après administration d'une dose unique de 3 g, l'excrétion rénale va conduire à des taux thérapeutiques urinaires durant près de 48 heures. Des effets indésirables mineurs (nausées, céphalées) surviennent dans moins de 10% des cas, et les réactions allergiques sont très rares.²³ La fosfomycine reste très largement active contre les germes responsables de cystites simples, y compris les organismes producteurs d'ESBL. La stabilité des résistances

à son égard devra toutefois être vérifiée prospectivement en cas d'utilisation plus large. La virulence des mutants résistants semble diminuée par une capacité de division et d'adhésion à l'urothélium plus faible.²⁴

Nitrofurantoïne (Furadantine, Uvamin)

Le renouveau de cet ancien antibiotique se justifie de même par l'absence d'augmentation des résistances à son encontre.²⁵ La nitrofurantoïne a un effet bactéricide à large spectre, efficace notamment sur les germes impliqués dans la cystite non compliquée, par l'inhibition d'enzymes bactériennes impliquées dans la synthèse d'ADN et d'ARN.²⁶ Son administration orale conduit à une excrétion urinaire par filtration glomérulaire et à une sécrétion tubulaire. L'absence d'accumulation systémique limite son indication à la cystite. En présence d'une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la diminution de l'excrétion urinaire peut conduire à des concentrations locales insuffisantes.²⁷ En administration brève sur cinq jours, les effets indésirables attendus concernent principalement des nausées et des céphalées chez moins de 10% des sujets.

Co-trimoxazole

Le co-trimoxazole (Bactrim) reste très utilisé lors de cystite simple, malgré des résistances élevées en Suisse (**tableau 2**). Les recommandations récentes, basées sur un faible niveau d'évidences scientifiques, établissent à 20% la prévalence de souches résistantes au-delà de laquelle cet antibiotique n'est plus recommandé en traitement empirique.⁶ Toutefois, en raison de sa bonne tolérance pour un traitement de trois jours, de son faible coût et des succès thérapeutiques fréquents, y compris en cas de résistance, au vu des concentrations urinaires élevées, le co-trimoxazole reste une option thérapeutique. Même si son utilisation est associée au développement de résistances lors de

Tableau 3. Principales molécules utilisées en cas d'infections urinaires non compliquées

ABg: antibiogramme du germe; G6PD: glucose-6 phosphate déshydrogénase.

Molécules	Nom commercial	Cystite	Durée/dose (cystite)	Pyélonéphrite	Durée/dose (pyélonéphrite)	Résistances <i>E. coli</i>	Remarques
Fosfomycine	Monuril	+	Dose unique 3 g	-	-	Rares	• Cave insuffisance rénale • Prise à jeun
Nitrofurantoïne	• Furadantine retard • Uvamin retard	+	5 jours 2x 100 mg/jour	-	-	Rares	Cave insuffisance rénale, déficit en G6PD
Co-trimoxazole	• Bactrim Forte • Nopil	+	3 jours 2x 1 comprimé/ jour	Selon ABg	10-14 jours 2x 1 comprimé/ jour	++	Plus de résistances que pour la fosfomycine et la nitrofurantoïne
Quinolones (par exemple: ciprofloxacine)	Ciproxine...	(+)	3 jours 2x 250 mg/jour	Selon ABg	7-10 jours 2x 500 mg/jour	+	A réserver au traitement de la pyélonéphrite
Amoxicilline-clavulanate	• Augmentin • Co-amoxicillin...	(+)	5-7 jours 2x 1 g/jour	Selon ABg	10-14 jours 2x 1 g/jour	Rares	Efficacité généralement inférieure
Céphalosporines orales (céfuroxime)	Zinat...	(+)	5-7 jours 250 mg 2x/jour	Selon ABg	10-14 jours 250 mg 2x/jour	Rares	Efficacité généralement inférieure
Céphalosporine IV (ceftriaxone)	Rocephin	-	-	+	10-14 jours 2 g 1x/jour	Rares	Relais oral selon possibilités dès ABg disponible



traitements ultérieurs,²⁸ elle ne semble pas conduire à la sélection plus large de germes résistants, comme c'est le cas pour les quinolones ou les céphalosporines orales.

Pyélonéphrite simple

L'antibiothérapie empirique sera adaptée aux résultats des cultures d'urines/hémocultures prélevées. En cas de traitement oral, une molécule dotée d'une pénétration adéquate du parenchyme rénal telle que les quinolones ou le co-trimoxazole est nécessaire.⁸ Au vu des résistances croissantes à leur égard, l'administration empirique intraveineuse d'une céphalosporine (par exemple : ceftriaxone) dans l'attente de l'antibiogramme doit être envisagée en particulier en cas d'antibiothérapies préalables et sera systématique en cas d'hospitalisation. La fréquence actuelle des entérobactéries productrices d'ESBL ne justifie pas de prescrire une carbapénème de manière empirique en l'absence de critères de sévérité (hospitalisation avec état septique principalement). La durée du traitement est de dix à quatorze jours en cas de prescription de bêta-lactames (par exemple : amoxicilline/clavulanate) ou de co-trimoxazole. Des durées aussi brèves que sept jours pour les quinolones ont été validées en cas d'évolution clinique rapidement favorable.⁶

CONCLUSION

L'évolution des résistances aux antibiotiques des germes impliqués dans les infections urinaires non compli-

quées a conduit à modifier les recommandations de traitements empiriques. Il n'est ainsi plus justifié de prescrire des quinolones dans le cas de cystites simples, au vu des résistances croissantes à leur rencontre et plus généralement de leur impact défavorable sur la résistance antibiotique. L'émergence de germes producteurs d'ESBL dans la communauté doit ainsi être suivie attentivement. ■

Implications pratiques

- > La nitrofurantoïne et la fosfomycine sont indiquées pour le traitement empirique de la cystite simple. Le co-trimoxazole reste également un traitement adéquat
- > L'utilisation des quinolones doit être réservée à la pyélonéphrite. Un traitement empirique de ceftriaxone par voie intraveineuse peut être envisagé dans l'attente de l'antibiogramme vu les résistances croissantes
- > L'émergence dans la communauté d'entérobactéries productrices d'ESBL (*Extended-spectrum beta-lactamases*) doit être suivie attentivement

Bibliographie

- 1 Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303-32.
- 2 ** Bally F, Troillet N. Urinary tract infection: A tailored diagnosis. *Rev Med Suisse* 2008;4:2145-8.
- 3 Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
- 4 Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58:91-102.
- 5 Foxman B. Recurring urinary tract infection: Incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990;80:331-3.
- 6 ** Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
- 7 Naber KG, Wullt B, Wagenlehner FM. Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:21-35.
- 8 Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005;71:933-42.
- 9 * Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
- 10 Lamoth F, Wenger A, Prod'homme G, et al. Comparison of hospital-wide and unit-specific cumulative antibiograms in hospital- and community-acquired infection. *Infection* 2010;38:249-53.
- 11 Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for empirical therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.
- 12 Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:49-52.
- 13 Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: Final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:468-75.
- 14 Johnson L, Sabel A, Burman WJ, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2008;121:876-84.
- 15 Pitout LD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
- 16 Doi Y, Paterson DL, Egea P, et al. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:33-8.
- 17 Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: An increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333-40.
- 18 Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:671-83.
- 19 ** Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
- 20 Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
- 21 Fantin B, Duval X, Massias L, et al. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis* 2009;200:390-8.
- 22 Knothe H, Schäfer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomycin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection* 1991;19:18-20.
- 23 Raz R. Fosfomycin: An old-new antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:4-7.
- 24 Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomycin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:255-68.
- 25 Khashanian J, Hakimian P, Blute M, et al. Nitrofurantoin: The return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int* 2008;102:1634-7.
- 26 Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001;61:353-64.
- 27 Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:327-31.
- 28 Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 2002;34:1061-6.

* à lire
** à lire absolument