

L'ibuprofène comme alternative aux antibiotiques en cas d'infection urinaire non compliquée ?

Référence

Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544. DOI: 10.1136/bmj.h6544

Analyse de

Stefan Heytens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent et Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Heymans Instituut voor Farmacologie, UGent

Question clinique

Chez les femmes adultes présentant une infection urinaire non compliquée, un traitement par ibuprofène peut-il diminuer le nombre de prescriptions d'antibiotiques sans allonger la durée des symptômes et sans accroître le risque de rechute et de complications graves ?

Contexte

Les études randomisées contrôlées qui comparent les antibiotiques à un placebo dans le traitement de la cystite non compliquée chez la femme ont montré que, dans le groupe placebo, les symptômes disparaissaient moins rapidement, mais que le nombre de complications graves n'augmentait pas (1,2). Même si la cystite non compliquée est une infection généralement spontanément résolutive, un traitement antibiotique est encore recommandé comme traitement de premier choix (3,4). Dans une étude pilote (5) menée auprès de 79 femmes présentant une infection urinaire non compliquée, aucune différence entre l'ibuprofène et la ciprofloxacine quant à la durée des symptômes n'a été observée. En raison d'un manque de puissance, les auteurs n'ont cependant pas pu tirer de conclusion définitive de cette étude. Soulager les symptômes avec de l'ibuprofène tout en réduisant le nombre de prescriptions d'antibiotiques sans accroître le risque de rechute ou de complications graves est également le but de l'étude discutée ici.

Résumé

Population étudiée

- 494 patientes âgées de 18 à 65 ans (âge moyen 37,3 ans (ET de 14,4 ans)), recrutées dans 42 cabinets de médecine générale (environ 12 femmes par cabinet) du nord de l'Allemagne, présentant une dysurie et/ou une pollakiurie/urgence mictionnelle avec ou sans douleur abdominale basse
- critères d'exclusion : signes d'infection des voies urinaires hautes (fièvre, douleurs lombaires), risque accru de complications (par exemple grossesse, néphropathie), infection urinaire au cours des 2 semaines précédentes, manœuvres intra-urétrales (sonde urinaire), sous AINS ou antibiotiques, antécédents d'ulcère gastro-intestinal ou maladie aiguë sévère ou exacerbation d'une maladie chronique.

Protocole de l'étude

Étude pragmatique randomisée contrôlée en double aveugle avec deux groupes en parallèle

- groupe ibuprofène (n = 241) : les femmes ont reçu des gélules contenant 400 mg d'ibuprofène à prendre 3 fois par jour pendant 3 jours et 1 sachet contenant 3 g de granules de placebo à prendre une fois
- groupe fosfomycine (n = 243) : les femmes ont reçu des gélules contenant 400 mg de placebo à prendre 3 fois par jour pendant 3 jours et 1 sachet contenant 3 g de granules de fosfomycine-trométamol à prendre une fois

- avant la randomisation, toutes les femmes ont fourni un échantillon d'urine sur lequel un laboratoire central a effectué des analyses ; le seuil pour un échantillon d'urines positif était $> 10^2$ CFU (Colony Forming Unit)/ml
- pour les deux groupes, le médecin généraliste pouvait toujours prescrire un antibiotique en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes
- les femmes ont rempli un journal tous les jours, y consignant la gravité de leurs symptômes (dysurie, pollakiurie/urgence mictionnelle, douleur abdominale basse et les limitations dans leurs activités; chaque item est évalué sur une échelle allant de 0 (aucune gêne) à 4 (gêne importante ou très fréquente))
- le personnel infirmier de l'étude a récolté, par téléphone, des données sur les symptômes, la prise des médicaments et les prescriptions supplémentaires d'antibiotiques les jours 1, 3, 5 et 7 ou jusqu'à rémission complète
- le jour 28, des données ont été récoltées concernant les prescriptions supplémentaires d'antibiotiques, les effets indésirables et les récurrences d'infection urinaire.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires
 - nombre de cures d'antibiotiques (pour une infection urinaire ou une autre infection) du jour 0 au jour 28
 - gravité des symptômes, exprimée en **aire sous la courbe (area under the curve – AUC)** * des scores des symptômes quotidiens sommés, du jour 0 au jour 7 ; marge pour la non-infériorité entre l'ibuprofène et la fosfomycine fixée à 125%
- critères de jugement secondaires
 - AUC des scores des symptômes quotidiens sommés, du jour 0 au jour 4, score des symptômes pour les symptômes distincts du jour 0 au jour 7, nombre de femmes sans symptômes les jours 4 et 7, limitation des activités du jour 1 au jour 7, durée des symptômes, nombre d'effets indésirables (graves) et de complications (fièvre, pyélonéphrite, septicémie), rechute jusqu'à 28 jours après le début de l'étude et sur une période de 6 et 12 mois, nombre de **doses quotidiennes déterminées** d'antibiotiques par patiente
- analyse en intention de traiter pour le premier critère de jugement primaire et **analyse par protocole** pour le second critère de jugement primaire.

Résultats

- critères de jugement primaires
 - le nombre de cures d'antibiotiques du jour 0 au jour 28 était plus faible de 66,5% (avec IC à 95% de 58,8% à 74,4% ; $p < 0,001$) dans le groupe ibuprofène ($n = 94$) versus le groupe fosfomycine ($n = 283$)
 - le score sommé des symptômes a diminué, pour passer en moyenne de 6 points le jour 0 à < 1 point le jour 7 dans les 2 groupes ; l'AUC des scores des symptômes quotidiens sommés, du jour 0 au jour 7 était en moyenne de 17,3 (ET de 11,0) pour l'ibuprofène et de 12,1 (ET de 8,2) pour la fosfomycine ; cela revient à un rapport de 140,5% (avec IC à 95% de 125,4% à 157,3%), la marge de non-infériorité de 125% étant donc dépassée
- critères de jugement secondaires
 - tous les critères de jugement secondaires en rapport avec la charge des symptômes et la limitation des activités étaient à l'avantage du groupe fosfomycine ; les symptômes ont duré en moyenne environ 1 jour de plus dans le groupe ibuprofène que dans le groupe fosfomycine (5,6 jours versus 4,6 ; $p < 0,001$)
 - une pyélonéphrite s'est développée chez 5 femmes (2%) du groupe ibuprofène et chez 1 femme (0,4%) du groupe fosfomycine ($p = 0,12$)
 - plus de symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) ont été constatés dans le groupe fosfomycine versus le groupe ibuprofène (15 vs 6)

- entre le jour 15 et le jour 28, il y a eu plus de récurrences de manière statistiquement significative dans le groupe fosfomycine versus le groupe ibuprofène (11% vs 6% ; $p = 0,049$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que deux tiers des femmes présentant une infection urinaire non compliquée guérissent avec un traitement symptomatique par ibuprofène. Cette option thérapeutique peut être proposée aux femmes qui souhaitent éviter de prendre tout de suite des antibiotiques et qui acceptent une charge de symptômes un peu plus importante.

Financement de l'étude

Le ministère fédéral allemand de la santé et de la recherche.

Conflits d'intérêts des auteurs

Le promoteur n'était pas impliqué dans la conception de l'étude, dans la collecte des données, dans l'analyse et dans les comptes rendus. Aucun auteur n'a mentionné de conflits d'intérêts.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée, dispose d'un bon plan expérimental sur le plan méthodologique. Un biais de sélection est possible car les femmes non incluses (dont 40% ont refusé de participer) avaient en moyenne un score des symptômes plus élevé, souffraient de symptômes depuis longtemps déjà, éprouvaient plus de limitations dans leurs activités quotidiennes et présentaient plus de récurrences dans leurs antécédents. Cette distorsion compromet la validité externe des résultats. Les auteurs ne justifient pas pourquoi la ciprofloxacine de l'étude pilote (5) a été remplacée par de la fosfomycine. Le choix de la fosfomycine est peut être orienté par la résistance encore faible et à sa facilité d'utilisation. Le choix de la dose d'ibuprofène est conforme à la dose recommandée (6). La randomisation a été effectuée par ordinateur et la stratification en fonction du cabinet de médecine générale. L'insu pour les patients, pour les médecins et pour les évaluateurs a été correctement respecté.

La mesure de l'aire sous la courbe des scores des symptômes quotidiens sommés n'a pas été validée. Au lieu de la présence de symptômes à un certain moment, cette technique permet de mesurer la gravité globale et la durée des symptômes pendant un intervalle de temps déterminé. On ne connaît cependant pas toujours la pertinence de cette sommation pour une patiente individuelle. Par exemple, l'issue ne différera pas chez les femmes qui présentent d'importants symptômes de courte durée et chez les femmes qui présentent des symptômes moins sévères mais de longue durée. En outre, nous ne pouvons plus faire de différence entre la charge sévère d'un symptôme déterminé et une charge légère de plusieurs symptômes. Dans le premier cas, une thérapie apportant rapidement une amélioration suffisante sera plus avantageuse pour la femme.

La taille de l'échantillon de l'étude a été calculée en fonction de la preuve de la non-infériorité sur le score des symptômes entre l'ibuprofène et la fosfomycine. Pour une affection spontanément résolutive comme la cystite, il n'est en effet pas nécessaire de montrer que les deux produits sont équivalents pour soulager les symptômes (7,8). La marge de non-infériorité a été choisie arbitrairement, et il est difficile d'évaluer correctement la pertinence clinique du résultat (9).

Interprétation des résultats

Il fallait s'attendre à ce que l'utilisation des antibiotiques dans cette étude soit moindre dans le groupe ibuprofène que dans le groupe fosfomycine. Il est important de constater que deux tiers des femmes qui recevaient initialement de l'ibuprofène n'ont pas eu besoin d'antibiotiques après la randomisation. Tant au niveau individuel qu'au niveau social, ce fait est très pertinent, mais pas vraiment nouveau. De précédentes études ont montré que 54% des personnes présentant une infection urinaire non compliquée guérissaient aussi avec un placebo plutôt qu'avec des antibiotiques (1).

La non-infériorité de l'ibuprofène face à la fosfomycine n'a toutefois pas pu être montrée pour la charge des symptômes. Les symptômes ont duré en moyenne un jour de plus sous ibuprofène que sous fosfomycine. Nous devons toutefois nuancer la pertinence clinique de ce résultat car nous pouvons retrouver cette différence dans d'autres pathologies : par exemple, cela correspond à la différence de durée des symptômes entre un traitement avec antibiotiques et un traitement sans antibiotiques dans l'angine aiguë à streptocoques (10).

Dans le groupe ibuprofène, il y avait aussi plus de cas de pyélonéphrites. La différence avec le groupe fosfomycine n'était toutefois pas statistiquement significative, mais peut-être l'étude n'avait-elle pas assez de puissance pour permettre de détecter une différence en termes d'effets indésirables graves. Une ancienne étude contrôlée par placebo n'avait pas non plus montré de différence statistiquement significative par rapport au produit de référence quant aux effets indésirables graves (1,2). Suite au biais de sélection dû au fait que les femmes présentant des symptômes plus graves avaient moins de chances d'être incluses (car elles ont refusé de participer à l'étude), on peut suspecter une différence encore plus grande entre l'ibuprofène et la fosfomycine quant à la charge des symptômes et la survenue d'effets indésirables graves. D'un autre côté, la dose d'ibuprofène pour les adultes était moins élevée. En poursuivant le cheminement intellectuel des auteurs, on peut se demander si la petite différence quant à la durée des symptômes persisterait avec 3 x 600 mg d'ibuprofène. Dans cette optique, un protocole d'étude a été élaboré pour réaliser une étude clinique randomisée comparant 3 x 600 mg d'ibuprofène versus mecillinam en cas de cystite non compliquée (11).

Conclusion de Minerva

Cette étude pragmatique randomisée contrôlée en double aveugle montre que l'ibuprofène permet de limiter l'utilisation des antibiotiques chez les femmes adultes présentant des symptômes légers à modérés d'infection urinaire non compliquée. Cet avantage doit être mis en balance avec la plus grande charge des symptômes. La différence quant à la durée moyenne des symptômes est néanmoins limitée à un jour. Il faut cependant poursuivre la recherche quant à la sécurité de cette approche.

Pour la pratique

Dans l'approche des infections urinaires non compliquées, les recommandations de la société néerlandaise des médecins généralistes (NHG) proposent pour les femmes gênées, après une information correcte et complète, un soulagement de la douleur (4). Sur base de l'étude discutée ici, l'ibuprofène à raison de 3*400mg/j pdt 3 jours pourrait être utilisé comme antidouleur et être une alternative au traitement antibiotique chez les femmes qui présentent des symptômes légers à modérés d'infection urinaire non compliquée, après exclusion des facteurs de risque pour l'utilisation des AINS et des infections compliquées ou d'infections sexuellement transmissibles (IST). Ceci doit se faire en concertation avec la patiente et après lui avoir donné suffisamment d'explications sur l'évolution naturelle et les risques de complications de la pathologie (12).

* Aire sous la courbe (AUC)

Cette méthode permet de calculer la sévérité des symptômes durant un intervalle de temps déterminé.

Références : voir site web