

Traitement des infections urinaires en vente libre: mythe ou réalité?

Une jeune femme de 25 ans se présente à la pharmacie un vendredi soir à 20 h 55. Elle dit avoir une sensation de brûlure à la miction et des mictions plus fréquentes depuis ce matin. C'est sa deuxième infection urinaire cette année et elle a les mêmes symptômes qu'au dernier épisode. La clinique médicale est fermée pour la fin de semaine. Vous savez qu'il existe en vente libre (annexe 2) un antiseptique urinaire nommé méthénamine. Le présent article discutera de la place de ce produit dans le traitement des infections urinaires.

Texte rédigé par : **Sophie Paquet**, étudiante en pharmacie, Pharmacie Nancy Morissette, et **Nancy Desmarais**, B. Pharm, Pharmacie Nancy Morissette.

Texte original soumis le 20 février 2007.

Texte final remis le 21 mars 2007.

Révision : Julie Martineau, B. Pharm., Pharmacie Matte et Petit.

Les infections urinaires sont très fréquentes, particulièrement chez les femmes. En effet, 40 % à 50 % des femmes rapportent avoir souffert d'au moins une infection urinaire au cours de leur vie¹. Le traitement de première intention est une antibiothérapie orale et cet état nécessite une consultation médicale. Par contre, il existe sur le marché depuis plusieurs décennies un antiseptique urinaire. Cet antiseptique, la méthénamine, était commercialisé sous deux sels différents, soit l'hippurate et le mandélate. Depuis décembre 2005, la production de l'hippurate, commercialisé sous le nom de Hip-Rex^{MD}, a été volontairement cessée par la compagnie 3M Pharmaceutique. Il reste donc le mandélate de méthénamine commercialisé par Erfa Canada (Mandelamine^{MD}). Nous discuterons donc de l'efficacité et des conditions d'utilisation de ce produit ainsi que des autres options disponibles en vente libre.

L'infection urinaire

Les infections urinaires sont généralement causées par la bactérie *Escherichia coli*, responsable de 80 % des cas². D'autres bacilles peuvent aussi être en cause, notamment le *Klebsiella pneumoniae* et le *Proteus mirabilis*^{2,3}. Plus rarement, le *Staphylococcus saprophyticus*, les streptocoques et les entérocoques peuvent être impliqués^{2,3}. Pour causer l'infection urinaire, les bactéries remontent généralement les voies urinaires pour atteindre la vessie où elles se multiplient. Bien que les bactéries causent la majorité des infec-

tions, les champignons ou les virus peuvent aussi parfois jouer un rôle⁴. Il existe différents types d'infections urinaires dont la cystite et la pyélonéphrite. La cystite résulte d'une inflammation de la muqueuse de la vessie causée par la présence des pathogènes, alors que la pyélonéphrite est associée à une inflammation du parenchyme rénal, des calices et des bassinets et peut, dans certains cas, progresser vers une septicémie^{2,5}. Les symptômes de la cystite et de la pyélonéphrite sont présentés au tableau I. La pyélonéphrite peut être difficile à différencier d'une infection urinaire sur la base des symptômes seulement et un diagnostic basé simplement sur ceux-ci n'est pas fiable^{6,7}. Il est important de rappeler que lors d'une infection urinaire la personne âgée peut présenter des symptômes atypiques comme de la confusion, de l'incontinence ou un malaise général². Chez certains groupes de la population (p. ex., hommes, diabétiques, femmes enceintes, enfants, immunosupprimés, utilisateurs d'un cathéter), la cystite est considérée d'emblée comme compliquée et nécessite un traitement d'au moins sept jours^{4,8}. La culture d'urine peut aider au diagnostic et permettre de déterminer le pathogène en cause. Elle n'est généralement pas nécessaire pour le diagnostic d'une infection urinaire non compliquée acquise en communautaire chez une jeune femme puisqu'on juge que l'agent responsable ainsi que sa sensibilité au traitement demeurent faciles à prévoir⁴.

Facteurs de risque

Le sexe féminin, un âge avancé, des antécédents d'infection urinaire, les relations sexuelles, la déficience en œstrogène chez la femme, une vessie neurogène (trouble de la vessie et de ces sphincters consécutif à des lésions de la moelle épinière) et la colonisation vaginale par un pathogène de façon chronique ou ponctuelle sont des facteurs de risque des infections urinaires^{2,4}. L'utilisation de spermicides ou d'un diaphragme peuvent aussi être en cause surtout pour les

Tableau I
Symptômes de la pyélonéphrite et de la cystite^{2,4}

Cystite

- Polyurie
- Dysurie
- Urgence mictionnelle
- Hématurie
- Douleur ou inconfort supra-pubien

Pyélonéphrite

- Fièvre
- Douleur au bas du dos
- Nausées et vomissements
- Douleurs abdominales
- Malaise général

infections urinaires répétées^{2,4}. Puisque plusieurs de ces facteurs de risque peuvent être modifiés ou traités, il convient d'en aviser les patients afin de diminuer le risque d'infections urinaires récurrentes.

Traitement de vente libre et mesures non pharmacologiques

Les meilleures méthodes de prévention des infections urinaires sont une hygiène adéquate des régions urogénitale et anale (entre autres le fait de toujours s'essuyer de l'avant vers l'arrière) ainsi qu'une bonne diurèse⁴. Bien qu'elle ait longtemps été recommandée, l'hydratation forcée ne constitue plus une option thérapeutique. Bien qu'elle puisse diluer le pathogène, elle peut aussi diluer l'agent antibactérien utilisé². D'autres mesures de prévention générales s'adressant particulièrement aux femmes sont présentées au tableau II.

Les canneberges ont un rôle préventif bien que leur efficacité et leur mécanisme d'action n'aient pas encore été clairement démontrés^{8,9}. L'hypothèse la plus probable à l'heure actuelle est que la canneberge inhiberait l'adhérence des bactéries aux parois de la vessie^{8,9}. Les proanthocyanes seraient responsables de cet effet et *E. coli* et *E. faecalis* y seraient particulièrement sensibles¹⁰. Une méta-analyse de Cochrane publiée en 2004 sur l'efficacité de la canneberge à prévenir les infections urinaires a conclu qu'elle pouvait réduire le nombre d'épisodes sur 12 mois particulièrement chez les femmes¹¹. Malheureusement, l'observance au jus de canneberges durant une longue période est faible¹¹. Malgré le peu de preuves scientifiques, il semble acceptable de recommander à nos patients de boire de 90 à 300 mL de jus ou cocktail de canneberges par jour en prophylaxie^{8,12}. Par contre, il faut considérer l'apport calorique supplémentaire. Quant aux capsules, on peut suggérer une dose de 300 à 400 mg d'extrait de canneberges deux fois par jour régulièrement en prévention¹². Il ne semble pas, jusqu'à maintenant, y avoir une différence entre le jus, le cocktail et les capsules et ils pourraient tous être recommandés selon la préférence du patient^{8,9}. Les canneberges ne présentent pas de risque majeur pour un patient qui souhaiterait l'essayer en prophylaxie. Toutefois, il faut quand même porter attention à une interaction possible avec les médicaments métabolisés au CYP2C9 (notamment le diazépam et l'amitriptyline)¹². On ne sait toutefois pas quelle est la portée clinique de cette possible interaction. Il faut donc être plus vigilant chez les patients qui prennent de la warfarine, car la canneberge pourrait possiblement aug-

menter le RNI¹². Cette interaction serait surtout présente lors d'une consommation importante de canneberges¹⁰. Des études portant sur l'efficacité des canneberges dans le traitement de l'infection active n'ont pas pu montrer leur efficacité à cette fin. Les canneberges ne doivent donc pas être conseillées en remplacement de l'antibiothérapie^{4,8,12}.

Enfin, nous n'avons aucune donnée nous indiquant que les analgésiques systémiques en vente libre (acétaminophène, ibuprofène) puissent être efficaces pour diminuer la douleur associée à l'infection urinaire. Par contre, le risque demeure théoriquement le même qu'avec les analgésiques urinaires sur prescription, soit de masquer les signes et symptômes d'une infection plus grave et la fièvre.

Mandélate de méthénamine

Les indications officielles du mandélate de méthénamine sont l'élimination de la bactériurie associée à la pyélonéphrite, à la cystite et à d'autres infections des voies urinaires, de même que dans les cas de maladies neurologiques se traduisant par la présence d'urine résiduelle infectée^{13,14}. On peut aussi l'utiliser en prévention des infections urinaires chez les patientes ayant plusieurs récurrences annuelles¹⁵. Son statut légal le place comme un médicament de vente libre de l'annexe 2 et il peut donc être dispensé par le pharmacien sans ordonnance.

Mécanisme d'action

Le mandélate de méthénamine est le résultat de la synthèse chimique de l'acide mandélique et du méthénamine¹³. Ces deux composants contribuent à l'action antiseptique du produit. En milieu acide, le méthénamine, inactif en soi, est hydrolysé en ammoniacque et en formaldéhyde. Le formaldéhyde est un agent bactéricide¹³. De plus, l'acide mandélique possède lui-même une activité antibactérienne et acidifiante¹³. L'action synergique de ces produits étant non spécifique aux bactéries, la méthénamine couvrirait autant les bactéries Gram positif que négatif¹⁴. Par contre, il peut être inefficace contre *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* et *E. aerogenes* producteurs d'uréases¹⁴. On soupçonne que l'inefficacité du produit contre ces souches est attribuable au fait qu'elles augmentent le pH de l'urine. On a aussi soulevé l'hypothèse que la prise d'un acidifiant urinaire (p. ex., vitamine C) pourrait déjouer ce mécanisme¹⁴.

Posologie

La dose adulte recommandée par le fabricant est de 1 g 4 fois par jour à prendre avec les repas et au coucher et de 500 mg 4 fois par jour chez les enfants de plus de 5 ans^{14,15}. Chez

Tableau II
Mesures préventives de l'infection urinaire chez les femmes²

- Ne pas retenir les urines
- Uriner dès que possible
- S'essuyer de l'avant vers l'arrière après les selles
- Uriner après le coït
- Utiliser un lubrifiant pendant le coït si les muqueuses sont sèches
- Éviter le diaphragme si infections récidivantes

les enfants de 5 ans et moins, le dosage est généralement déterminé selon le poids à 18,3 mg/kg/dose 4 fois par jour^{14,15}. La même posologie est utilisée lorsque la méthénamine est utilisée en prophylaxie¹⁵.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés sont l'irritation gastro-intestinale incluant des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des crampes et de l'anorexie chez environ 3,5 % des patients^{14,15}. On rapporte également des éruptions cutanées généralisées et du prurit^{14,15}. Des cas d'hématurie, de dysurie et d'irritation de la vessie ont été signalés lors de dose supérieure à la dose normale recommandée¹⁴. Les patients atteints de goutte doivent également éviter la méthénamine, car elle pourrait provoquer la formation de cristaux d'acide urique dans l'urine¹⁴.

Interactions

Les médicaments qui entraînent une alcalinisation de l'urine (p. ex., bicarbonate de soude) interfèrent avec l'action acidifiante du mandélate de méthénamine et ne doivent donc pas être utilisés de façon concomitante. Or, l'effet de la méthénamine est maximal lorsque l'urine a un pH égal ou inférieur à 5,5^{14,15}. Le formaldéhyde précipite avec la sulfaméthizole. Le fabricant recommande donc d'éviter de l'utiliser avec d'autres sulfamidés¹⁴.

Mise en garde et contre-indications

Le mandélate de méthénamine est contre-indiqué chez les patients en insuffisance rénale en raison de son élimination rénale et doit être utilisé avec beaucoup de prudence chez les insuffisants hépatiques ou déshydratés^{14,15}. Bien entendu, on évitera l'usage de ce produit si une allergie antérieure à la méthénamine est connue^{14,15}. Une élévation des

Comme l'arsenal thérapeutique actuel contient des antibiotiques avec lesquels nous avons une expérience clinique concluante, le mandélate de méthénamine n'a pas sa place en première ligne dans le traitement des infections urinaires.

enzymes hépatiques (AST, ALT) a été rapportée chez quelques patients. Le fabricant suggère un suivi de ces enzymes lors de l'usage prolongé du produit (p. ex., lors de prophylaxie), particulièrement chez les patients ayant des problèmes hépatiques¹⁵. Bien qu'aucune malformation n'ait été rapportée à la suite de l'utilisation de méthénamine pendant la grossesse, en l'absence de données suffisantes, son usage n'est pas conseillé chez la femme enceinte^{15,16}. De plus, nous disposons d'autres agents efficaces pour lesquels nous avons beaucoup plus de données sur leur utilisation durant la grossesse. En effet, l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, les céphalosporines et la nitrofurantoïne pourraient être de bonnes options chez les femmes enceintes¹⁷. Aussi, il est important d'obtenir un traitement qui éradiquera de façon rapide et efficace l'agent causal de la cystite chez la femme enceinte. En effet, une infection urinaire non traitée ou mal traitée peut entraîner des complications tels la prématurité, le travail pré-terme et la pyélonéphrite¹⁷. Puisqu'elle passe dans le lait maternel et que nous n'avons pas assez d'expérience, son usage est aussi déconseillé durant l'allaitement^{14,16}.

Impact sur les tests de laboratoire

Lors d'une infection urinaire, la culture et l'analyse d'urine peuvent confirmer le diagnostic ou déterminer la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie en cause. Il est donc important que la prise de mandélate de méthénamine n'interfère pas avec ces tests. Bien que cela ne soit pas explicitement mentionné dans la documentation médicale, par sa propriété bactéricide, le mandélate de méthénamine diminuera le nombre de bactéries dans l'urine et il est donc probable que la culture révèle un nombre inférieur de colonies bactériennes si le patient a utilisé ce produit. Par contre, il est clairement établi que le mandélate de méthénamine peut interférer avec la détection des cathécolamines et de l'acide vanilique dans l'urine^{14,15}. Toutefois, ces paramètres sont rarement dosés et n'ont aucune valeur pour le diagnostic ou le traitement de l'infection.

Présentation

Le produit est offert sous forme de comprimés de 500 mg. Le prix coûtant pour un format de 100 comprimés est d'environ 21,85 \$

chez les grossistes. Les comprimés doivent être conservés dans un contenant hermétique entre 15 et 30 °C¹⁴.

Efficacité

Très peu d'études récentes ont été effectuées sur les sels de méthénamine et ils ne sont pas mentionnés dans les lignes directrices américaines. Une petite étude publiée en 2002 comptant 145 patientes devant subir une opération gynécologique a montré que l'hippurate de méthénamine réduisait significativement la bactériurie et les infections urinaires postopératoires¹⁸.

Aussi publiée en 2002, une méta-analyse du groupe Cochrane sur l'utilisation d'hippurate de méthénamine à des fins préventives a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour soutenir son utilisation en prophylaxie. Les auteurs mettaient toutefois un bémol à cette conclusion en considérant la petite taille et la méthodologie des études¹⁹.

Plus récemment, soit en avril 2006, une revue a évalué l'utilisation de l'hippurate de méthénamine et a conclu à son efficacité afin de prévenir l'infection urinaire après une chirurgie gynécologique²⁰.

La recherche dans la documentation médicale sur les sels de méthénamine renvoie surtout à des études datant de plus de 20 ans qui ne montrent pas clairement leur efficacité. Il ne semble pas non plus y avoir de documentation soutenant son utilisation à court terme pour le traitement d'une cystite en attendant une antibiothérapie appropriée.

Place dans le traitement

Comme l'arsenal thérapeutique actuel contient des antibiotiques avec lesquels nous avons une expérience clinique concluante, le mandélate de méthénamine n'a pas sa place en première ligne dans le traitement des infections urinaires, étant donné le manque de données sur son efficacité. En effet, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, lorsque la résistance est inférieure à 20 %, les fluoroquinolones et la nitrofurantoïne demeurent les traitements de première intention de la cystite⁴. La patiente, dont le cas clinique est présenté dans l'introduction de cet article, devrait donc être adressée à un médecin afin d'obtenir une antibiothérapie adéquate. En revanche, le mandélate de méthénamine pourrait être considéré comme une option à des fins

de prophylaxie¹⁵. Comme son efficacité n'a pas clairement été montrée par les études randomisées contrôlées, on le réservera pour les patients ayant connu un échec ou une intolérance avec les autres molécules^{15,19}. De plus, sa prise quatre fois par jour le rend peu pratique pour les patientes.

Autres traitements

Il existe aussi plusieurs produits naturels affichant comme indication le traitement des infections des voies urinaires. Les produits contenant de la prêle des champs, du buchu, des baies de génévrier, de la verge d'or, de l'hydraste du Canada et du raifort peuvent être vendus sous cette allégation²¹. Ces produits peuvent avoir des effets anti-inflammatoires, antiseptiques ou permettre l'augmentation du flot urinaire. Leur usage est souvent traditionnel bien que certaines de ces plantes aient une indication reconnue en Europe par la Commission E²¹. Toutefois, très peu, voire parfois aucune études contrôlées n'ont examiné ces produits. Leur efficacité n'est pas établie et ils ne devraient pas être recommandés comme traitement de remplacement d'une antibiothérapie. De plus, si certains patients insistent pour les utiliser, il faut être à l'affût des interactions médicamenteuses possibles avec certains d'entre eux. L'échinacée, comme stimulant du système immunitaire, est parfois utilisé comme traitement préventif²¹. Il est important de noter que plusieurs produits naturels ne possèdent pas encore de numéro d'identification décerné par Santé Canada et leur teneur n'est donc pas garantie.

Conclusion

Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de recommander le mandélate de méthénamine comme traitement de l'infection urinaire et les patients doivent toujours être adressés à un médecin pour recevoir une antibiothérapie. Cependant, il pourrait s'avérer utile en prophylaxie chez certains patients ciblés. Malheureusement, peu d'études ont été réalisées pour définir sa place dans la pharmacothérapie. Les conditions d'utilisation de cet antiseptique urinaire restent donc à clarifier. Il serait intéressant pour le pharmacien communautaire qu'il y ait de plus amples études afin de définir son utilité comme antiseptique urinaire disponible en annexe 2. ■

Références

- Kunin CM.** Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 1-10.
- Thirion DJG, Williamson D.** Les infections urinaires: une approche clinique. *Pharmactuel* 2003; 36: 246-55.
- Nicolle LE.** Resistant pathogens in urinary tract infections. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (Suppl 7): S230-35.
- Carle S.** Le traitement des infections urinaires (1^{re} partie). *Québec Pharmacie* 2004; 51: 319-32.
- Connolly A, Thorp J.** Urinary tract infections in pregnancy. *Urolog Clin North Am* 1999; 26: 779-85.
- Coyle EA, Randall AP.** Urinary Tract Infections and Prostatitis Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 6^e éd. Toronto 2005. p. 2081-96.
- Nicolle LE.** Urinary Tract Infection. Dans: Grey J, éd, *Therapeutic Choices*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2003: 1001-11.
- Paquette M.** Les canneberges dans le traitement et la prévention des infections urinaires. *Québec Pharmacie* 2001; 48: 216-20.
- Latouf JB, McCormack M.** Les canneberges et la prévention des infections urinaires: mythe ou réalité? *Le Clinicien* 2002; 17(12) : 31-36.
- Aston JL, Lodolce AE, Shapiro NL.** Interaction between Warfarin and Cranberry Juice. *Pharmacotherapy* 2006; 26(9): 1314-19.
- Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J.** Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001321.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F et coll.** Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural medicines comprehensive database. 7^e éd. Stockton, CA:Therapeutic Research Faculty; 2005.
- Andersons JT, Bendush CL, Grafton DC et coll.** Remington's Pharmaceutical Sciences. 15^e ed. Easton, Pennsylvania : Mack Publishing co, 1975 : 1964 p. 16(P)- Monographie de Hiprex Medscape.
- ERFA Canada.** Monographie du mandélate de méthénamine (MandelamineMD). Westmount, Québec; juillet 2006.
- Medscape.** (Page consultée le 10 janvier 2007.) Methenamine Mandelate Oral. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.medscape.com/druginfo/dosage?drugid=8583&drugname=Methenamine+Mandelate+Oral&monotype=default>
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Drugs in pregnancy and lactation. 7^e éd. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Ferreira E.** Prise en charge et continuité des soins d'une grossesse compliquée. *L'actualité pharmaceutique* 2005; 4: 1-8.
- Schiotz HA, Guttu K.** Value of urinary prophylaxis with methenamine in gynecologic surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81: 743-6.
- Lee B, Bhuta T, Craig J et coll.** Methenamine hippurate for preventing urinary tract infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003265.
- Schiotz HA, Tanbo TG.** Postoperative voiding, bacteriuria and urinary tract infection with Foley catheterization after gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (4): 476.
- Mantha MM.** (Page consultée le 19 février 2007) Passeport santé : Les infections urinaires. Janvier 2006. [En ligne] Adresse URL: http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=infection_urinaire_pm#P138_15985

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

3) Lequel des énoncés suivant est faux.

- Le mandélate de méthénamine n'a pas été démontré efficace dans la prophylaxie des infections urinaires chez les patients ayant des cathéters.
- Le mandélate de méthénamine possède des propriétés acidifiantes sur l'urine.
- La façon la plus exacte de différencier une pyélonéphrite de l'infection urinaire est sur la base des symptômes ressentis par le patient.
- Bien que le mandélate de méthénamine soit une vieille molécule, sa place dans le traitement des infections urinaires reste à établir.
- Le jus de canneberges ne peut pas être utilisé comme traitement des infections urinaires non compliquées.

4) Lequel des énoncés suivants est vrai.

- Les analgésiques systémiques en vente libre (acétaminophène, ibuprophène) sont très efficaces pour diminuer la douleur associée à l'infection urinaire.
- Tout le monde peut utiliser des canneberges en prophylaxie de l'infection urinaire sans aucun risque.
- L'effet de la méthénamine est maximal lorsque l'urine a un pH égal ou supérieur à 5,5.
- Le mandélate de méthénamine est contre-indiqué chez les patients en insuffisance rénale en raison de son élimination rénale.
- La méthénamine couvre toutes les bactéries Gram positif et négatif.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 74 ►

Solutions pour
CHANGER
sa pratique

Ne manquez pas cette importante leçon! Et obtenez 1 UFC

Voici le lancement d'une nouvelle série de leçons très intéressantes pour aider les pharmaciens à mettre en place et soutenir l'expansion de leurs activités.

LEÇON 1 (JUIN 2007)

ENSACHÉ AVEC CE NUMÉRO DE QUÉBEC PHARMACIE

Gestion du changement et évaluation des besoins dans la pratique pharmaceutique

LEÇON 2 (SEPTEMBRE 2007)

Analyse du marché et expansion des services dans la pratique pharmaceutique

LEÇON 3 (NOVEMBRE 2007)

Principes commerciaux fondamentaux pour l'expansion des services pharmaceutiques

LEÇON 4 (FÉVRIER 2008)

Marketing et facturation des nouveaux services pharmaceutiques

Leçon accréditée par le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie (CCCEP) Dossier n° 567-0407

Rendu possible grâce à une subvention à visée éducative de

 **TEVA**
novopharm

UNE FORCE À NULLE AUTRE PAREILLE[™]