

**Cours d'automne  
4-6 novembre 2015**

## Infections urinaires (IU) : durées de traitement



**Manuel ETIENNE**  
Maladies infectieuses  
Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne (GRAM)  
CHU Rouen



---

---

---

---

---

---

---

---

**Liens d'intérêt**

Aucun intérêt en lien  
avec cette communication

---

---

---

---

---

---

---

---

**Pyélonéphrite aiguë (PNA) : 42 jours sont efficaces...**

Nous le savions depuis longtemps...

- 60 patientes avec IU à germes sensibles
- 39 PNA ou cystite « à atteinte rénale » (« Ac-bactéries », ou lavage vésical)
- ampicilline vs cotrimoxazole 6 semaines

	Ampicilline 500 mg x4/j 6 semaines (n=10)	Cotrimoxazole 800 mg/160 mg x2/j 6 semaines (n=12)
<b>J7 post Tt</b>		
- amélioration clinique	100 %	100 %
- éradication bactériologique	100 %	100 %
<b>Effets secondaires</b>	27 % (3/11)	23 % (3/13)

**PNA : 42 jours sont efficaces**

Stamm, Ann Intern Med 1987;106:341-5

---

---

---

---

---

---

---

---

MERCI DE VOTRE ATTENTION

---

---

---

---

---

---

---

---

**Plan**

1. Pourquoi réduire les durées de traitement ATB des IU ?
2. Jusqu'où réduire les durées de traitement ATB des IU ?
  - 0j
  - 3j
  - 7j
  - 5j ?
  - 14j
  - >14j
3. Synthèse / Perspectives
4. Conclusion

---

---

---

---

---

---

---

---

Réduire les durées de traitement ATB des IU :  
pourquoi ?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Réduire les durées de traitement ATB des IU ?**

- Observance
- Coût
- Tolérance
- Pression de sélection = « collateral damage »... que sait-on ?



Gupta K et al. Clin Infect Dis. 2011, pp. e103-20.

---

---

---

---

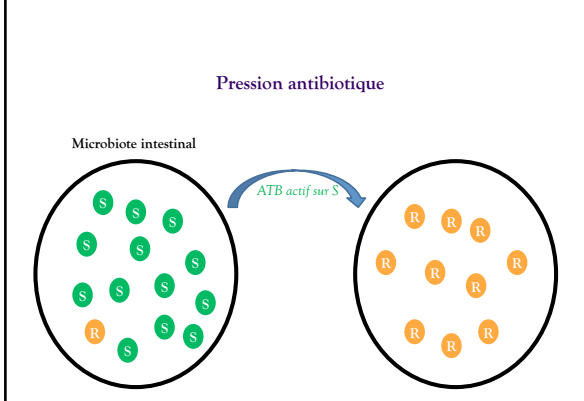
---

---

---

---

**« Collateral damage » : physiopathologie**




---

---

---

---

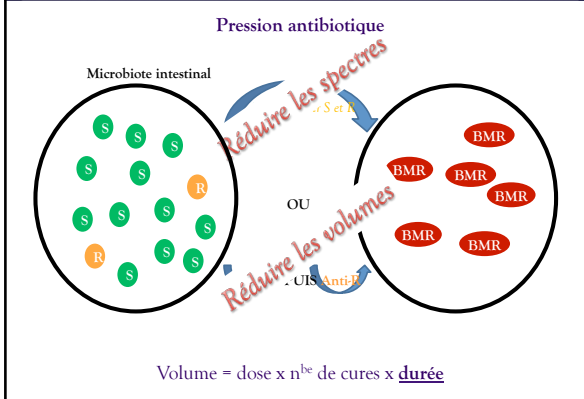
---

---

---

---

**« Collateral damage » : physiopathologie**




---

---

---

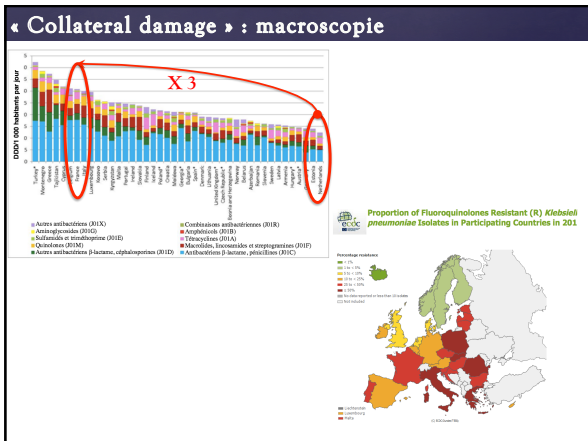
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Impact collectif d'une pression ATB

**Denver :**  
 1 groupement de santé (1/3 population agglomération Denver)  
 1999 : 20% d'E. coli urinaires R au TMPSTX  
 → recommandation\* : remplacer TMP-SMX par levofloxacin

\*Faire une recommandation :  
 → induire à l'échelle d'une population une importante durée cumulée de traitement

*Johnson (2008) Am J Med 121(10), 876-84*

---

---

---

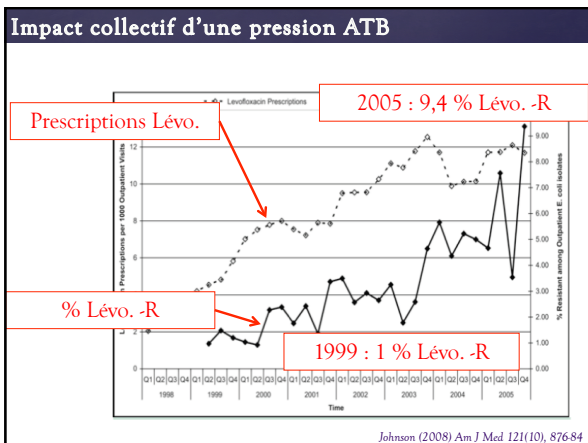
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Impact individuel d'une pression ATB

Impact d'une cure ATB sur le portage fécal d'E. coli - R  
quelle que soit la durée...

Emergence d'E. coli FQ-R 30j après traitement par FQ  
(vs pas d'ATB ou autre que FQ).

Bacteria	Antibiotic	Reference group, n (%; 95% CI)	FQ-treated group, n (%; 95% CI)	P
E. coli	NAL	4/71 (5.6; 0.3-11.0)	63/319 (19.8; 15.4-24.1)	<0.01
	CIP	4/84 (4.8; 0.2-9.3)	46/336 (13.7; 10.0-17.4)	0.02

*De Lastours, J Antimicrob Chemother. 2014;69(12):3393-400.*

---

---

---

---

---

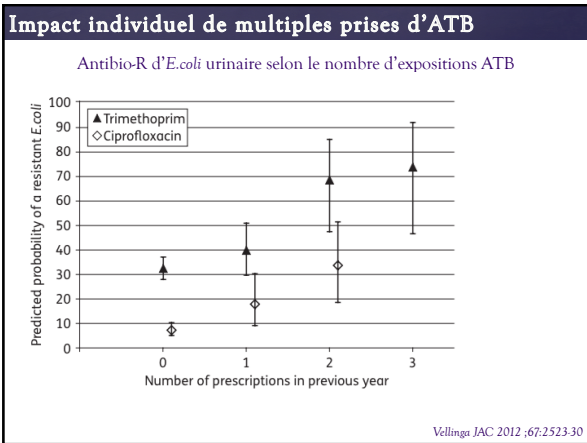
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

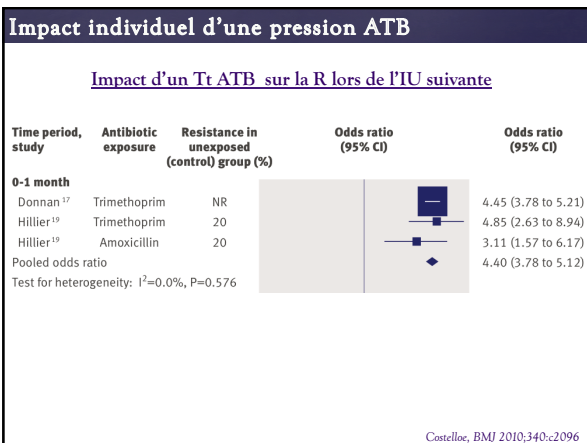
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**durées de traitement ATB des IU... à quel point ?**

- A- je raccourcis les traitements ATB, quitte à augmenter le risque individuel d'échec
- B- je raccourcis les traitements ATB, mais pas au point d'augmenter le risque individuel d'échec
- C- j'attends davantage de données sur le bénéfice écologique de traitements plus brefs
- D- J'OBEIS, JE SUIS LES RECOMMANDATIONS !

---

---

---

---

---

---

---

---

**durées de traitement des IU... à quel point ?**

- A- je raccourcis les traitements ATB, quitte à augmenter le risque individuel d'échec
- B- je raccourcis les traitements ATB, mais pas au point d'augmenter le risque individuel d'échec
- C- j'attends davantage de données sur le bénéfice écologique de traitements plus brefs
- D- J'OBEIS, JE SUIS LES RECOMMANDATIONS !

**VRAI**  
**VRAI**  
**VRAI**  
**Le plus souvent !**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 0 jour...**

?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 0 jour...colonisation urinaire**

Vous ne traitez pas une jeune femme adulte avec une colonisation urinaire...

A- malgré un risque accru de 5 à 10% de développer une IU dans les 6 mois

B- malgré un risque accru de 0,3% de développer une IU dans les 6 mois

C- car le risque d'IU n'est pas accru par rapport à une femme non colonisée

D- car l'information n'est pas disponible : "dans le doute, abstiens-toi" !

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 0 jour... colonisation urinaire**

796 femmes, 18-40 ans (26 ans en moyenne), sans co-morbidité  
Suivi / ECBU pendant 6 mois (323 patients-années)

Taux d'IU parmi les patientes non colonisées : 1%

Prévalence de la colonisation urinaire : 3%

(68 ECBU  $\geq 10^2$  CFU/mL; NB 160 +  $\geq 10^2$  CFU/mL)

Taux d'IU s/ colonisation préalable : 8%

Souche de l'IU \* colonisation préalable : 60% des cas

- Colonisation non traitée = risque accru de développer IU
- Colonisation urinaire = marqueur de terrain « à risque »

Mais, 0 ATB (sauf contexte spécifique : chirurgie urologique, grossesse...) car :

- risque « absolu » = 8% de 3%... = 0,24%
- Souche de l'IU différente de colonisation
- Risque faible : la plupart des IU sont des cystites
- Pas de donnée d'efficacité du traitement des colonisations

*Hooton N Engl J Med. 2000 Oct 5;343(14):992-7.*

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 0 jour...colonisation urinaire**

Vous ne traitez pas une jeune femme adulte avec une colonisation urinaire...

A- malgré un risque accru de 5 à 10% de développer une IU dans les 6 mois

B- malgré un risque accru de 0,3% de développer une IU dans les 6 mois

C- car le risque d'IU n'est pas accru par rapport à une femme non colonisée

D- car l'information n'est pas disponible : "dans le doute, abstiens-toi" !

---

---

---

---

---

---

---

---



**Traitement ATB de 0 jour...**

?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 0 jour...cystite aiguë simple !**

5 études contrôlées randomisées contre placebo, suivi 3 mois  
 1j : cotrimoxazole, cefixime  
 3j : nitrofurantoïne, cotrimoxazole  
 7j : cotrimoxazole, pivmecillinam

**efficacité clinique**

**efficacité microbiologique**

Falagas, J Infection 2009 Feb 1;58(2):91-102.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 0 jour...cystite aiguë simple !**

ATB = pas mieux que placebo (clin/microbio) à partir de J15 !

Effets indésirables non graves (4 études, 1068 patientes)  
 traitement vs placebo : OR=1,64 (95%CI : 1,1-2,4)

Emergence de résistance (3 études, 173 patientes)  
 placebo : 0-20%  
 traitement : 0-45%  
 différence non significative

Incidence de PNA (2 études, 962 patientes) :  
 placebo : 0,42,6%  
 traitement : 0-0,15%  
 différence non significative

Falagas, J Infection 2009 Feb 1;58(2):91-102.

---

---

---

---

---

---

---

---







**Traitement ATB de 7 j : pyélonéphrite aiguë**

- Cipro 500mg x2/j po 7 j vs 14 j, prospectif, double aveugle, PNA, 2006-08
- Souches cipro-S : E. coli ou S. saprophyticus

	Cipro 7j (n = 73)	Cipro 14j (n = 83)
IU compliquée	5 %	12 %
dont diabète	3 %	8 %
Bactériémie	22 %	32 %
Eradication clinique		
précoce	97 %	96 %
tardive	93 %	93 %
Bactériurie ( $\geq 10^5$ )	n = 4	n = 4
post-traitement	0 cystite / 0 PNA	1 cystite / 0 PNA

FQ 7j : PNA simples : valide !

Sandberg, Lancet 2012 ; 380 : 484-90

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 5 j : pyélonéphrite aiguë ?**

- Prospectif, randomisé, double aveugle, USA, 2006
- 311 patients, cystite aiguë à risque de complication et PNA...2% FQ-R

	Lévoflo 750 mg 5 j	Ciprofloxacine bid 10 j
Population		
homme	5 % (8/146)	2 % (4/165)
FDR de complication	20 % (29/146)	19 % (32/165)
bactériémie	8 % (12/146)	7 % (12/165)
Eradication précoce (J+10)		
microbiologique	92 % (74/80)	93 % (71/76)
clinique	92 % (74/80)	89 % (68/76)

FQ 5j : PNA simple : probable !

Effets secondaires 44 % (64/146) lausner, Curr Med Res Opin 2006;32(16):2637-45

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Traitement ATB de 5 j : pyélonéphrite aiguë ?**

- Prospectif, randomisé, double aveugle, USA, 2007
- Levo 750mg/j 5j, vs Cipro 500/400 x2/j 10 j
- 1093 patients, 40% hommes, 71% cystites « compliquées », 29% PNA
- 93% levo-S, 88% cipro-S

Population	Levofloxacin 750 mg Once Daily for 5 Days 10-17 Days Postactive Therapy		Ciprofloxacin 500/400 mg Twice Daily for 10 Days 5-12 Days Postactive Therapy		Difference (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	%	
Microbiologic eradication rate*					
mITT	253/317	(79.8)	241/302	(79.8)	0 (-6.3 to 6.3)
ME	228/265	(86.0)	215/241	(89.2)	3.2 (-2.5 to 8.9)
Clinical success rate*					
mITT	257/317	(81.1)	242/302	(80.1)	-0.9 (-7.2 to 5.3)
ME	229/265	(86.4)	213/241	(88.4)	2.0 (-3.9 to 7.8)

FQ 5j : cystite à risque de complication et PNA simple : probable !

Peterson, Urology, 2008 Jan;71(1):17-22.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Traitement ATB de 5 j : pyélonéphrite aiguë ?

- Aminosides !
- Rétrospectif, netilmicine 4 mg/kg (en 2 inj), 1985...

Sexe	Age (ans)	Diagnostic	Pathogène	CMI	Durée de Tt	Evolution microbio
F	81	• IU chronique •	<i>P. aeruginosa</i>	3,12 mg/L	6 j	Echec
F	28	PNA	<i>E. coli</i>	6,25 mg/L	5 j	Guérison
F	19	PNA	<i>K. pneumoniae</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	20	PNA	<i>E. coli</i>	6,25 mg/L	5 j	Guérison
M	34	PNA	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	20	PNA	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	21	PNA	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	16	PNA	<i>S. faecalis</i>	6,25 mg/L	5 j	Guérison
F	35	• IU chronique •	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	72	PNA	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	31	• IU chronique •	<i>P. mirabilis</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	28	PNA	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
F	19	PNA	<i>E. coli</i>	6,25 mg/L	13,5 j	Guérison
F	22	PNA	<i>E. coli</i>	6,25 mg/L	5,5 j	Guérison
F	44	PNA	<i>E. coli</i>	3,12 mg/L	5 j	Guérison
M	16	PNA	<i>E. coli</i>	1,56 mg/L	5 j	Guérison

Bailey, NZJ Med 1985;15:22-6

### Traitement ATB de 5 j : pyélonéphrite aiguë ?

- IU compliquées (cystites et PNA...), 1976 et 1991
- Aztreonam (10j) vs ceftazidime (10j) amikacine (4j, en 2 à 3 inj/j)
- A S4 : succès clinique 81%, succès microbio 71%
- Pas de différence entre les 3 schémas

#### Aminosides 5j ?

Etudes anciennes, petits effectifs, épidémiologie différente, administration x2 à 3/j

Cox, J Infect Dis. 1976 Nov;134 SUPPL:S362-8.

Melekos, J Chemother. 1991 Dec;3(6):376-82.

### Traitement ATB de 5 j : pyélonéphrite aiguë ?

- Plazomicine, IU à risque de complication, phase 2, randomisée, contrôlée, double aveugle, double placebo...
- Plazomicine 10mg/kg (n=22), vs 15mg/kg (n=76), vs levofloxacin 750 mg/j (n=47)
- **Durée de traitement : 5 jours**
- 74% *E. coli* : 28% Levo-R; CMI<sub>90</sub> Plazo : 2 mg/L (NB : pic > 100 mg/L)
- Efficacité clinique S4 :
  - plazomicine (15mg/kg) 71%
  - levofloxacin : 66%
- Efficacité microbiologique à S4 :
  - plazomicine (15mg/kg) : 89%
  - levofloxacin : 81%
- Tolérance : « well tolerated, no unexpected toxicity »

Kanitskos, Expert Opin Investig Drugs. 2015 Nov;24(11):1501-11.

### Traitement ATB de 14j...IU masculine

Très court !  
(Rares) IU non compliquées du jeune homme : ≥7 jours  
*Grabe, European Association of Urology 2013*

UNIQUE étude randomisée : ciprofloxacine 14j vs 28 j, IU fébriles

ciprofloxacine 500 mg x 2/j

	Critère de guérison	14 jours (n=38)	28 jours (n=34)	
S2 post Tt	bactériologique	89%	97%	NS
	clinique	92%	97%	NS
S4 post Tt	bactériologique	75%	87%	NS
	clinique	83%	88%	NS

*Ulleryd Scand J Infect Dis, 2009, 35(1), 34-9*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### IU masculine quelle durée de traitement ?

Etude épidémiologique rétrospective : 33 336 cas IU masculine  
2 durées de traitement : ≤ 7 j vs >7 j (moyenne : 10j), toutes molécules  
taux de rechute < 30 j comparables : ≈ 4%

Characteristic	Odds Ratio (95% CI)
<b>Association With Risk of Early Recurrence (&lt;30 Days) of Urinary Tract Infection<sup>a</sup></b>	
β-Lactam treatment <sup>b</sup>	1.81 (1.52-2.17)
History of prior urinary tract infection	1.49 (1.32-1.68)
Incontinence	1.18 (1.00-1.36)
Prostate hypertrophy	1.22 (1.08-1.38)

**MAIS :**  
Étude de codage (code prostatite =7%), pas de données cliniques  
Rechute = prescription ATB « à visée urinaire »  
Rechute tardive ↗ avec la durée de Tt  
(8% si ≤ 7j, 11% si > 7j, p<0,001)

**PHRC prostashort : 7j vs 14j**  
(inclus volet « évaluation impact sur le microbiote »)

*Drekonja, JAMA Intern Med. 2013;173(1):62-68*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### 3. Synthèse / perspectives

	Synthèse	Perspectives
Colonisation urinaire	0 j	
Cystites aiguës simples	schémas courts 1j, 3j, 5j...	traitement différé
Cystites à risque de complication femme âgée médullo-lésé	FQ 5 j 3-6j 14j	autres classes que FQ ? autres formes à risque de complication
PNA simples	FQ 7j +/- aminosides 5 j	autres classes que FQ : ↗ durées de traitement ?
PNA à risque de complication		schémas « courts » ?
IU masculine	+/- 14j	7j ? pour quelles IU masculines ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Pression de sélection/durée de Tt, que faites-vous ?**

Me D, 40 ans, PNA simple non sévère  
 - 48h de traitement initial : ceftriaxone IV 48h  
 - ECBU : *E. coli* multi-sensible....

Parmi les traitements de relais validés, lequel choisissez-vous pour exercer la plus faible pression de sélection ?

A- cefixime 8 jours (soit 10 jours de C3G au total )  
 B- FQ 5 jours (soit 2j de C3G + 5 j de FQ)  
 C- FQ 3 jours (soit 2j de C3G + 3j de FQ)  
 D- amoxicilline 12 jours (soit 2j de C3G+12j de pénA)  
 E- « who knows » : choix sur d'autres critères que la pression de sélection...

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Pression de sélection, que faites-vous ?**

Me D, 40 ans, PNA simple non sévère  
 - 48h de traitement initial : ceftriaxone IV 48h  
 - ECBU : *E. coli* multi-sensible....

Parmi les traitements de relais validés, lequel choisissez-vous pour exercer la plus faible pression de sélection ?

A- cefixime 8 jours (soit 10 jours de C3G au total )  
 B- FQ 5 jours (soit 2j de C3G + 5 j de FQ)  
 C- FQ 3 jours (soit 2j de C3G + 3j de FQ)  
 D- amoxicilline 12 jours (soit 2j de C3G+12j de pénA)  
 E- « who knows » : choix sur d'autres critères que la pression de sélection...

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**4. Conclusion**

**Durée minimale EFFICACE de traitement ATB des IU :**  
 - spécifique : clinique-molécule-pathogène  
 - connue pour situations cliniques simples/molécules (FQ)  
 - à déterminer pour situations cliniques complexes /molécules

**Nécessité d'une meilleure connaissance du coût écologique des molécules :**  
 - vaut-il mieux 10 j de C3G ou 5j de FQ ?  
 - la gain écologique d'un réduction de 2 j de traitement ATB vaut-il de prendre un risque de perte d'efficacité ?  
     → la durée n'est pas tout...

A inventer : unité de mesure de pression écologique d'un schéma ATB ?  
 P = DST ?  
 Pression = Durée x Spectre x Taux de Mutation

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





---

---

---

---

---

---

---

---