



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Antibiothérapie des infections urinaires : faire du neuf avec du vieux

François Caron
Infectiologie
CHU de Rouen

Lien d'intérêts avec les industries de santé
en rapport avec le thème de la présentation :
néant



- Pivmécillinam
- Triméthoprim
- Fosfomycine-trométamol
- Nitrofurantoïne
- 7 α -méthoxy β -lactamines
- inhibiteurs de β -lactamases
- Big-bang

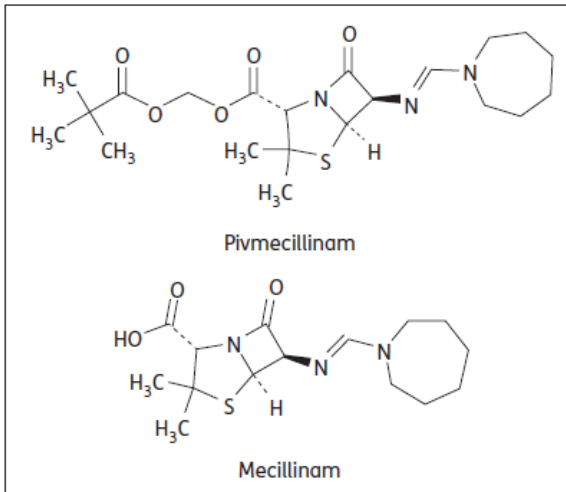
Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria

- « Effet minimal sur le microbiote intestinal »

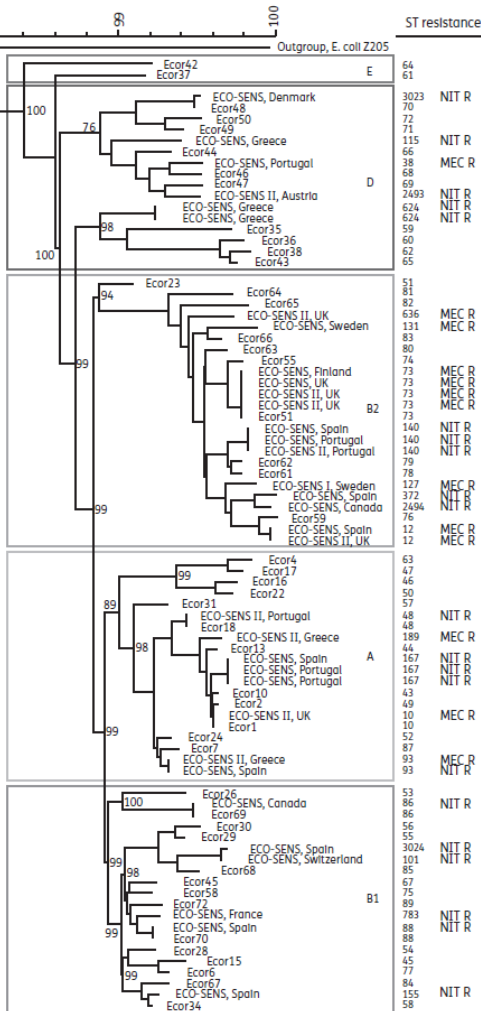
- « Impact écologique mineur sur la microflore vaginale (*Lactobacillus*), laquelle a un rôle protecteur vis-à-vis des IU ».

- « Utilisation depuis des années en **Scandinavie** validant l'intérêt clinique : **20 à 30 % des prescriptions** au Danemark, en Norvège et en Suède, et ceci avec **très peu de préoccupation en terme d'efficacité, de tolérance, ou de résistance** ».

- « Intérêt *in vitro* de l'association avec un inhibiteur de **β-lactamase vis-à-vis des EBLSE**, méritant des travaux cliniques ».



High genetic diversity of nitrofurantoin- or mecillinam-resistant *Escherichia coli* indicates low propensity for clonal spread

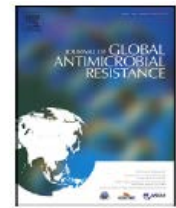


- 3384 isolats d'*E. coli* collectés d'IU non compliquées en Europe et au Canada
- 34 (1 %) souches résistantes au mécillinam (n = 13) ou à la nitrofurantoïne (n = 21)
- Très grande diversité génétique en MLST
- « Ces résultats indiquent une faible probabilité d'une diffusion clonale de la résistance au méticillinam et à la nitrofurantoïne »

Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series

- 157 isolats d'E. coli de cystites simples non récidivantes collectés en France en 2009 – 2011
- méthode des disques selon les recommandations CA-SFM 2013

	S [CA-SFM 2013 \leq 8]	R [CA-SFM 2013 $>$ 8]
pivmécilllinam	137 (87 %)	20 (13 %)



Susceptibility of Gram-negative urinary tract isolates to mecillinam in a large Glasgow teaching hospital

Entérobactérie à l'ECBU standard



Evaluation pivmécillinam (disque ou VITEK, catégorisation CLSI) seulement si :

- BLSE suspectée (céfpodoxime-R) ou confirmée
- R à nitrofurantoïne ou TMP ou cipro ou amox-clav



388 souches d'*E. coli*

35 (9 %) résistantes au pivmécillinam

Résultats favorables malgré le biais de sélection

« Dans la région [de Glasgow] :

- TMP et nitrofurantoïne sont les agents de 1^{ère} ligne du traitement des IU ;
- **pivmécillinam est utilisé pour les IU simples et compliquées, quand les autres options sont limitées par l'antibiorésistance** ».

High Rate of Per Oral Mecillinam Treatment Failure in Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli*

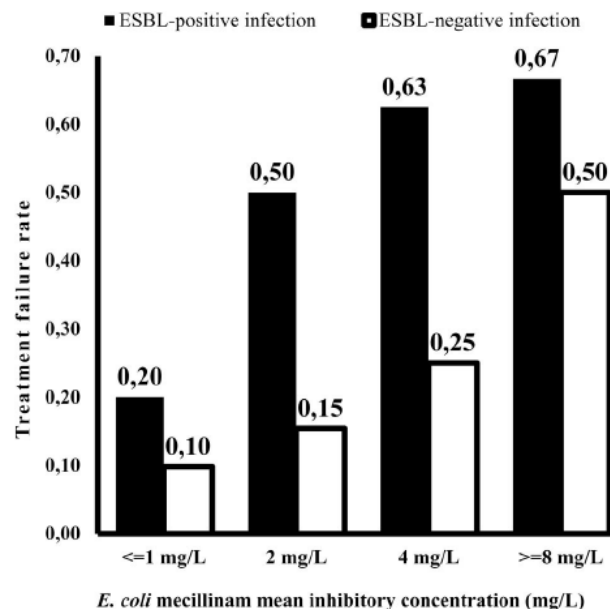
- En Norvège, étude cas-témoin (1:3) des IU à EBLSE
- Etude nichée des cas traités par pivmécillinam
- *In vitro* : seulement 2% de souches résistantes au pivmécillinam (CMI < 8 mg/l)
- *In vivo* : échec chez 22% des sujets traités par pivmécillinam (34/156)

● Corrélation avec les IU à EBLSE :

- 41 % d'échec (18/44) pour les IU à EBLSE
- 14 % d'échec (16/105) pour les IU à E non BLSE

Sørass *et al* PLOS ONE
2014;9(1):e85889 [Norvège]

● Corrélation avec la CMI:



● Rôle possible du sous-dosage :

200 mg TID (8,3 j)

- Effet inoculum connu des EBLSE *versus* pivmécillinam

Trimethoprim Alone in the Treatment of Urinary Tract Infections: Eight Years of Experience in Finland

Antero Kasanen and Hannu Sundquist

*From the Department of Internal Medicine, University of
Turku, Turku, Finland*

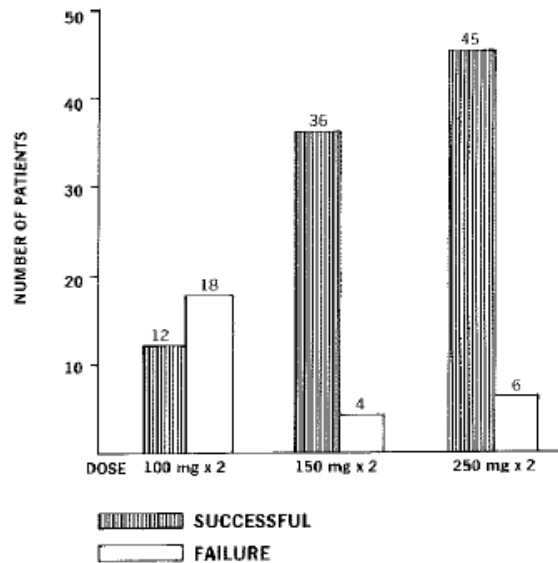


Figure 2. The efficacy of three different doses of trimethoprim in the treatment of acute urinary tract infection.

- « En Finlande [en 1982], le TMP compte pour 25 % de l'ensemble des prescriptions pour IU. »
- « Dans le traitement des cystites simples, le TMP seul (160 mg bid 7j) apporte 94,5 % d'éradication, un **résultat comparable à celui de TMP-SMX** (90,6 %) et **supérieur à celui de céfalexine** (82,1 %). »

- **1970s : étude pilote** validant une posologie **≥300 mg/jour** en traitement curatif de la **cystite simple**



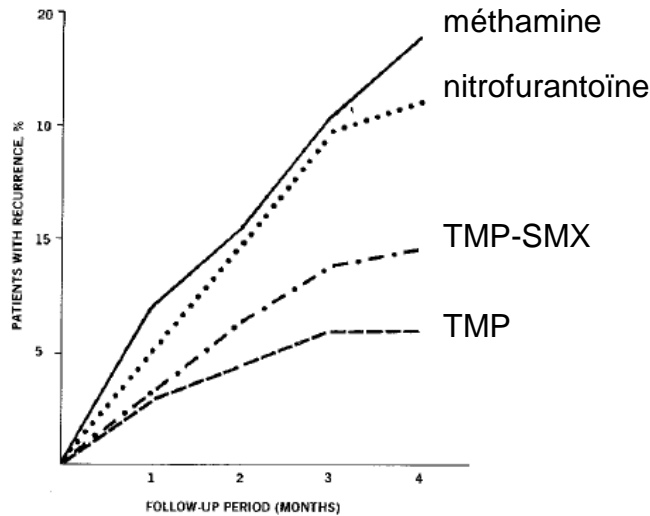
Trimethoprim Alone in the Treatment of Urinary Tract Infections: Eight Years of Experience in Finland

Antero Kasanen and Hannu Sundquist

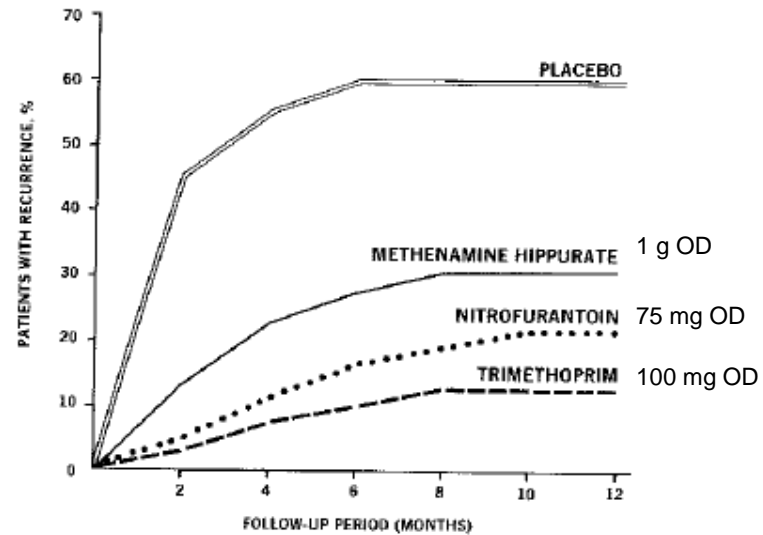
*From the Department of Internal Medicine, University of
Turku, Turku, Finland*

TMP en prophylaxie des cystites récidivantes :

Cohorte de 247 patients



Cohorte de 290 patients



TMP : effets secondaires

« La plupart des effets secondaires du TMP-SMX sont liés au composé sulfamidé ».

« Cependant TMP a occasionnellement été impliqué dans :

- des rash
- un cas de Lyell mortel
- des insuffisances rénales
- des hyperkaliémies
- un cas de méningite aseptique
- un cas de pneumopathie d'hypersensibilité ».

« En l'absence d'anomalie préalable, les effets secondaires hématologiques aux doses usuelles de TMP sont rares, même s'ils ont été rapportés ».



IU communautaires à *E. coli* : la résistance au TMP ne serait pas supérieure à celle au cotrimoxazole (SMX-TMP)

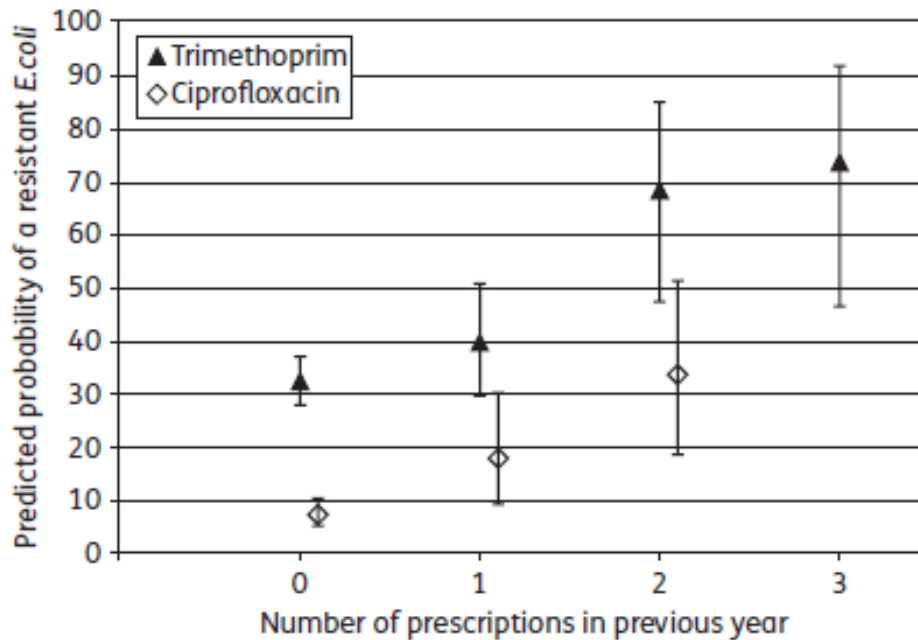
Isolats 1999-2000		Taux de résistance (%)		
Pays	n	SMX-TMP	SMX	TMP
Allemagne	138	21,0	34,8	22,5
Autriche	126	9,5	25,4	9,5
Belgique	137	14,6	32,8	13,9
Danemark	85	8,2	21,2	10,6
Espagne	191	25,7	48,7	25,1
Finlande	182	4,9	15,4	5,5
France	199	15,1	31,7	15,6
Grèce	132	11,4	19,7	13,6
Irlande	154	20,8	40,3	22,1
Norvège	168	11,3	25,0	13,1
Portugal	86	26,7	44,2	26,7
Royaume-Uni	180	12,2	31,7	13,3
Suède	193	8,3	16,6	8,8
Suisse	122	18,9	31,1	18,9
Total	2093	14,1	29,1	14,8

Épidémiologie des cystites simples, non récidivantes Haute-Normandie 2009-2010

	Sensibilité (%)	
	<i>E. coli</i> (n = 141)	Tous BGN (n = 159)
Amoxicilline	60	60
Amoxicilline + acide clavulanique	91	91
Céfotaxime	100	100
Gentamicine	100	85
Cotrimoxazole	85	85
Acide nalidixique	92	97
Ofloxacine	96	92
Nitrofurantoïne	95	94
Fosfomycine	94	94
Pivmécillinam	88	87
Sauvage = multi-S	56	56

Antibiorésistance des isolats urinaires d'*E. coli* selon l'exposition antibiotique préalable :

- risque majoré jusqu'à 1 an pour F-quinolone et TMP
- corrélée au nombre de cures



Vellinga *et al* JAC 2012 ;67:2523-30 [Irlande]

Antibiotiques & « effets collatéraux » sur les flores :

- C3G +++
- fluoro-quinolones +++
- amox-clav ++
- cotrimoxazole (TMP-SMX) ++
- fosfomycine ≈ 0
- nitrofurantoïne ≈ 0
- pivmécillinam ≈ 0

D'après K. Gupta *et al*
Clin Infec Dis 2011;52:e103-20 [USA]



Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance

James Kashanian, Payam Hakimian, Michael Blute Jr, Jean Wong, Himmansh Khanna, Gilbert Wise and Ridwan Shabsigh

Division of Urology, Maimonides Medical Center, Brooklyn, NY, USA

Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection

Meltem Isikgoz Tasbakan*, Husnu Pullukcu, Oguz Resat Sipahi, Tansu Yamazhan, Sercan Ulusoy

Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

- 75 patients :
19-82 ans (54 +/- 17)
45 ♀ 30 ♂
69 ambulatoires, 6 hospitalisations

SF urinaires
pas de fièvre
pas d'hyperleucocytose

14 IU simples
61 IU compliquées :

- diabète 12
- K uro 11
- SAD 11
- lithiase 9
- autre uropathie 9

***E. coli* BLSE > 10⁵ cfu/ml**

- cipro R
- cotrimoxazole R
- carbapénème S
- furane S

- Nitrofurantoïne 50 mg PO « q6h » 14 j

- Eradication précoce (7-9 j post traitement) :

- clinique	52/75	69 %
IU simple	10/14	71 %
IU compliquée	42/61	68 %

- bactériologique	51/75	68 %
IU simple	10/14	71 %
IU compliquée	41/61	67 %

- Effets secondaires :
 - 1 cas de nausées, ne nécessitant pas d'arrêt
 - pas d'autre effet secondaire

Type d'atteinte	Taux de notification
Atteintes hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité (12,7 cas/an en moyenne)	1 cas pour 20 551 prescriptions
Atteintes hépatiques (3,8 cas/an en moyenne)	1 cas pour 68 684 prescriptions
Atteintes pulmonaires (5,3 cas/an en moyenne)	1 cas pour 49 245 prescriptions
Durée de traitement	
Atteintes hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité avec traitement < 1 mois (9,5 cas/an en moyenne)	1 cas pour 24 800 prescriptions
Atteintes hépatiques ou pulmonaires avec traitement > 1 mois (3,3 cas/an en moyenne)	1 cas pour 7 666 prescriptions
Atteintes chroniques pulmonaires ou hépatiques avec traitement > 4 mois (2,9 cas/an en moyenne)	1 cas pour 517 à 862 prescriptions

Le rapporteur insiste sur la difficulté d'identifier dans l'enquête parmi les traitements dits de courte durée les traitements prolongés séquentiels (quelques jours par mois pendant plusieurs mois).

Importance de préciser le risque des :

- **traitements brefs (5-7 j) voire très brefs (2 j dans l'attente de l'antibiogramme)**
- **premières introductions**



REVIEW

10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x

Fosfomycin: an old—new antibiotic

R. Raz

Infectious Diseases Unit, Ha'Emek Medical Centre, Afula, Israel

Fosfomycine-trométamol trois doses pour IU simples et compliquées, y compris masculines

- Etude multicentrique, ouverte, dans 12 services d'urologie chinois, en 2012
- Zone à haute prévalence d'EBLSE :

	Total d'isolats	BGN	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> BLSE
cystite simple	96	68 (71 %)	51 (53 %)	25 (49 %)
IU récidivante	42	29 (69 %)	21 (50 %)	12 (57 %)
IU compliquée	37	19 (51 %)	15 (41 %)	9 (60 %)

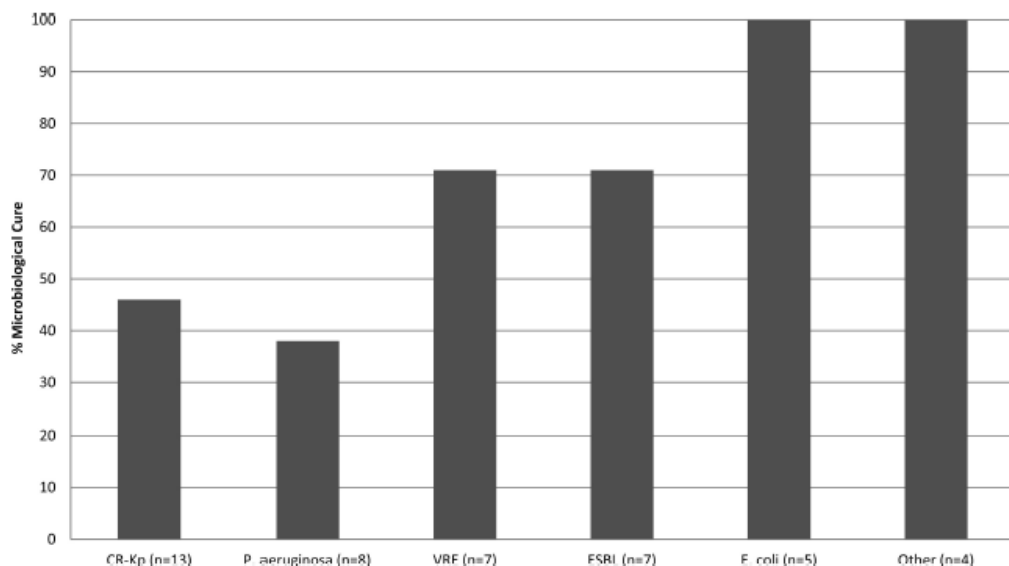
- Bonne efficacité d'un schéma à 3 g per os J1 – J3 – J5 :

	Eradication clinique (J15)	Eradication bactériologique (J8 et J15)
cystite simple	95 % (179/89)	91 % (77/85)
IU récidivante	77 % (61/79)	75 % (27/36)
IU compliquée	63 % (42/67)	74 % (23/31)
homme	73 % (77/105)	
femme	89 % (205/230)	

Fosfomycine-trométamol pour IU à « MDR-XDR »

• Analyse rétrospective de 41 cas d'IU à BMR traités à Cleveland en 2006 - 2010 :

- 33 (80 %) IU compliquées (≥ 1 FDR)
- 19 (45 %) hommes
- en moyenne 3 doses de fosfomycine-trométamol/patient
- 11 (27 %) avec antibiotique associé (5 tigé, 2 aminoside, 1 coli, 1 dapto, 1 imipénème, 1 tazo)



- *in vitro* :

86 % (38/44) de souches sensibles

- *in vivo* :

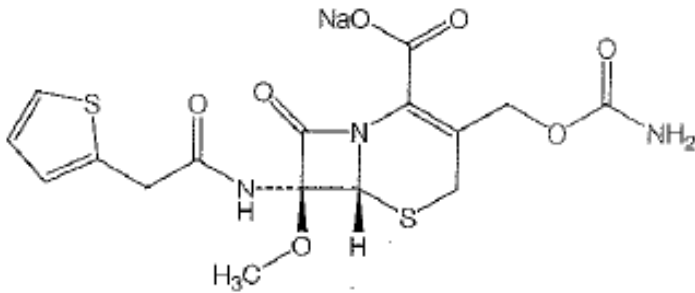
59 % (29/41) d'éradication microbio

58 % (11/19) des hommes

73 % (22/30) des monothérapies

18 % (2/11) des bithérapies

7 α -méthoxy β -lactamines



céfoxitine

AMM France

q8h

AMM USA

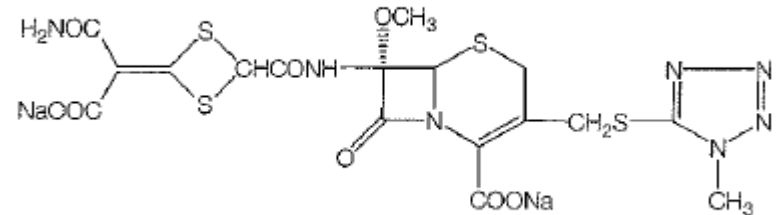
q6h – q8h

t_{1/2} β

39 min

CMI₉₀ *E.coli*

4-8 mg/L



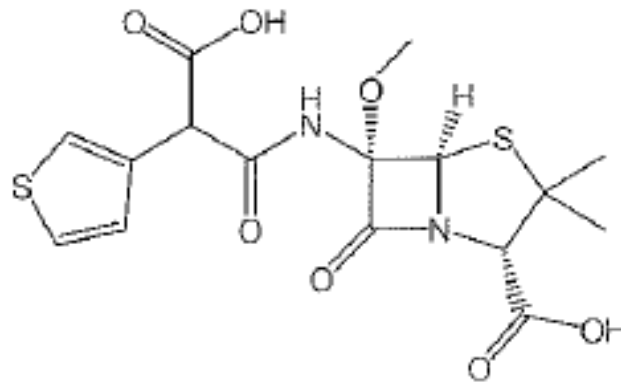
céfotétan

ND

q12-24h

3,5 h

0,5-2 mg/



témocilline

Témocilline

- Dérivé 6- α méthoxy de la ticarcilline
 - meilleure R à l'hydrolyse des β -lactamases des Gram négatifs
 - perte d'activité sur Gram positifs et anaérobies
- 1980s : abandon du développement pour « spectre trop étroit »
- 2000s : molécule orpheline (FDA, EMEA)
 - activité sur *Burkholderia cepacia*
 - traitement de la mucoviscidose
- Fin 2000s : renouveau versus entérobactéries BLSE/AmpC
 - *in vitro* : actif
 - *in vivo* : en usage en Belgique et au Royaume-Uni
quelques données d'efficacité à 2 g BID
un essai à venir

Livermore & Tulkens , J Antimicrob Chemother 2009 ; 63 : 243-5

Balakrishnan *et al*, J Antimicrob Chemother 2011; 66 : 2628-31

Vers un renouveau d'amox-clav avec les nouvelles concentrations critiques « urinaires » ?

- **Modification des concentrations critiques d'amox-clav :**

CA-SFM ≤ 2013 R = CMI > 8 mg/l

CA-SFM 2014 R = CMI > 32 mg/l pour les souches isolées de cystite

- **Perspectives favorables, en extrapolant à partir des données du CLSI (R ≥ 32 mg/l)**

Exemple de la surveillance de la résistance des isolats urinaires d'*E. coli* de patients ambulatoires par 200 laboratoires nord-américains selon les normes CLSI :

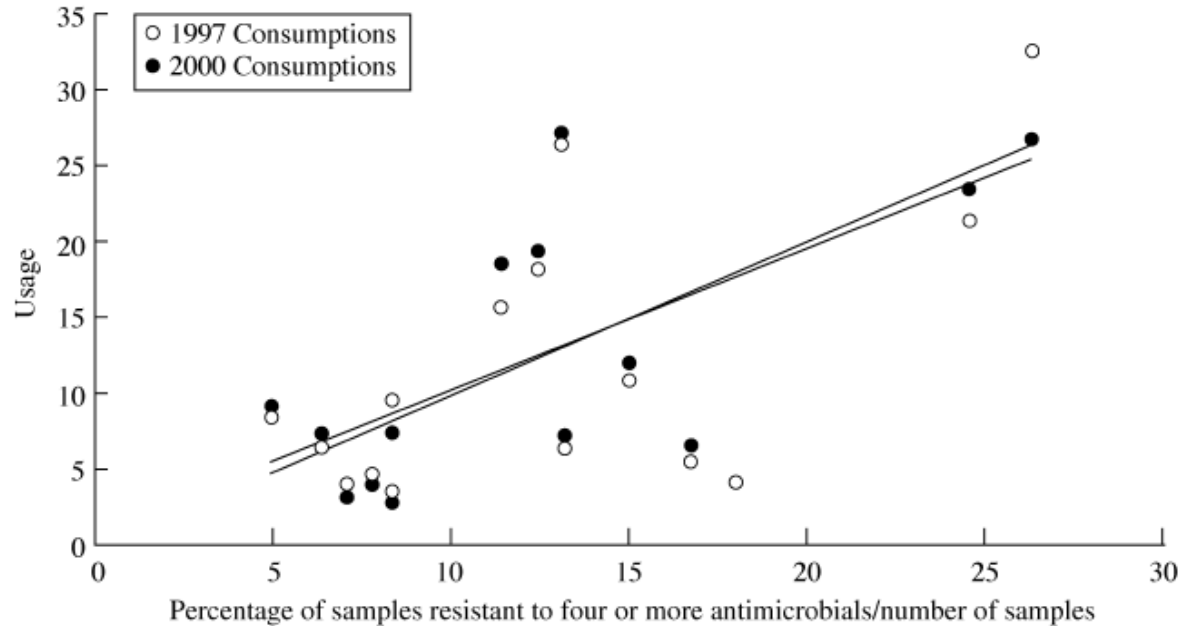
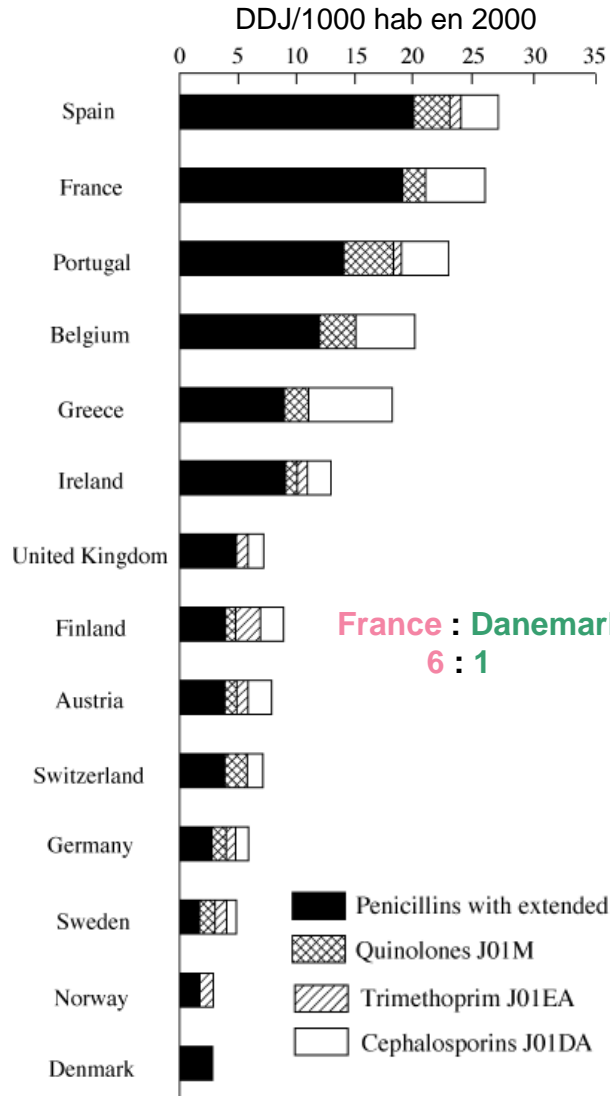
Antibiotiques	Nombre de souches testées	Taux de résistance (les souches I étant catégorisées S)	
		en 2000	en 2010
Ampicilline	2,002,221	38,2 %	43,4 %
Amoxicilline-clavulanate	759.749	5 %	5,3 %
Ceftriaxone	1.759.006	0,2 %	2,3 %
TMP-SMX	2.034.254	17,9 %	24,2 %
Ciprofloxacine	1.836.598	3 %	17,1 %
Nitrofurantoïne	1.972.633	0,8 %	1,6 %

- Pivmécillinam
- Triméthoprim
- Fosfomycine-trométamol
- Nitrofurantoïne
- 7 α -méthoxy β -lactamines
- inhibiteurs de β -lactamases
- Big-bang

Antibiothérapie des infections urinaires :
faire du vraiment neuf avec du vraiment vieux

Antibiothérapie des infections urinaires :
faire du vraiment neuf avec du vraiment vieux
=
peu ou pas d'antibiotique
et pas sur prescriptions médicales

E. coli d'IU communautaires en Europe : la résistance est corrélée au volume d'usage des anti-infectieux urinaires du pays



Résistance à ≥ 4 molécules parmi : ampi, amox-clav, céfadroxil, mécillinam, TMP-SMX, cipro, nitrofurantoïne, fosfo, genta



Comparaison de cinq approches dans la prise en charge des cystites simples

antibiothérapie empirique d'emblée

**antibiothérapie guidée par BU
(AB si nitrites ⊕ ou leuco ⊕)**

antibiothérapie guidée par score clinique

AB si 2 critères parmi :

- urines troubles ou malodorantes
- dysurie sévère
- nycturie

**antibiothérapie différée jusqu'à
résultat d'un ECBU**

**antibiothérapie différée
(à l'initiative de la patiente)**

randomisation

**cystites
non
compliquées
≤ 75 ans**

**procédure
souple**

**possibilité
dans les 5
groupes :**

- AB immédiats
- BU
- ECBU



Comparaison de cinq approches dans la prise en charge des cystites simples

- 0 effet adverse majeur (maladie sévère, hospitalisation, décès)
- pas de différence dans le contrôle des symptômes entre les 5 stratégies

- **moins de consommation antibiotique**

pour	traitement différé	(41/53 : 77%)
	antibiotique selon BU	(40/50 : 80%)
versus	antibiotique selon ECU	(38/47 : 81%)
	antibiotique selon score clinique	(52/58 : 90%)
	antibiotique d'emblée	(58/60 : 97%)



Antibiotic treatment of urinary tract infection by community pharmacists:

a cross-sectional study

- En Ecosse, **pharmaciens désormais impliqués pour les soins de 1^{ère} ligne des cystites** :
 - consultation gratuite
 - TMP (200 mg bid 3 j) si :
 - femme de 16 à 65 ans
 - avec SF urinaires, mais sans fièvre, ni lombalgies
- 10 **pharmaciens** interrogés :
 - « **unanimentement en faveur du dispositif**, valorisant leur rôle professionnel, et leur évitant de délivrer des médicaments d'efficacité non prouvée (agents alcalinisants) »
- 97 **patientes** interrogées :
 - « **quasiment toutes préfèrent aller voir le pharmacien** pour la facilité, la difficulté à obtenir un RDV auprès du MG, et la gêne à le déranger pour un problème non urgent ».

**Antibiothérapie
des infections urinaires :
vivement les JNI 2044 !**