

# REGAIN D'INTERET POUR LA COLISTINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES

K. Mokrani, R. Ait Hamouda, H. Mahdjoub, S. Tebbal

Service des Maladies Infectieuses, CHU et faculté de médecine Batna

## RESUME

- L'émergence et l'extension mondiale de souches de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et d'Enterobacteriaceae multirésistantes devient actuellement une **impasse thérapeutique**. Pour le moment peu de nouvelles molécules sont efficaces dans ces infections sévères qui constituent un important problème de santé publique.
  - Dans l'attente de la mise sur le marché de nouvelles molécules (C5G), l'utilisation de la colistine est **reconsidérée**.
  - La colistine connue depuis les années cinquante avait été complètement abandonnée d'une part du fait d'une activité clinique médiocre et d'autre part du fait de sa toxicité rénale et neurologique.
  - C'est un antibiotique de composition complexe, qui ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité, uniquement après isolement d'un BGN multi résistant
  - À l'occasion de la prescription de la colistine dans 12 cas d'impasse thérapeutique d'infections urinaires, nous nous sommes demandés:
    1. Pourquoi ce vieil antibiotique a-t-il été retiré dans d'autres pays ?
    2. Pourquoi plaide-t-on actuellement sa réhabilitation ?
- Objectifs :** La pénurie de nouvelles molécules nous oblige à rationaliser l'usage d'un médicament ancien tel que la colistine dont la réhabilitation souhaitée par certains pourrait devenir nécessaire.

## INTRODUCTION

- L'émergence de bactéries multi résistantes (BMR) devient un phénomène inquiétant à l'échelle mondiale. Les cas de patients infectés par ce type de bactéries sont de plus en plus rapportés entraînant de grandes difficultés de prise en charge.
- En Algérie [ **Surveillance de la résistance des bactéries: 13<sup>ème</sup> Rapport d'évaluation 2012** ] :
  - Taux d'entérobactéries BLSE + chez les patients hospitalisés = 30,28 %**
  - BMR chez patients hospitalisés = 29,14 %**
- Batna: entérobactéries BLSE + chez les patients hospitalisés 2012: **40,27 %**
- Cette émergence de bactéries résistantes à la quasi-totalité des antibiotiques et la pénurie de nouvelles molécules ont conduit à reconsidérer l'utilisation d'un antibiotique ancien: **la colistine**.
- La colistine a été commercialisée en 1958 et complètement abandonnée dès la fin des années 1970, pour des raisons de toxicité. Elle a été remplacée par des antibiotiques ayant le même spectre d'action avec une toxicité moindre telles que C2G et C3G.

## MALADES ET METHODES

- Étude rétrospective des dossiers de 12 patients adultes admis au service des maladies infectieuses de Batna pour infection urinaire, entre janvier 2010 et décembre 2014 et traités par colistine IV.
- Interrogation Pub Med: 'Colistin'
- Les données épidémiologiques, paracliniques et les modalités thérapeutiques et évolutives ont été relevées pour chaque patient sur un formulaire standardisé

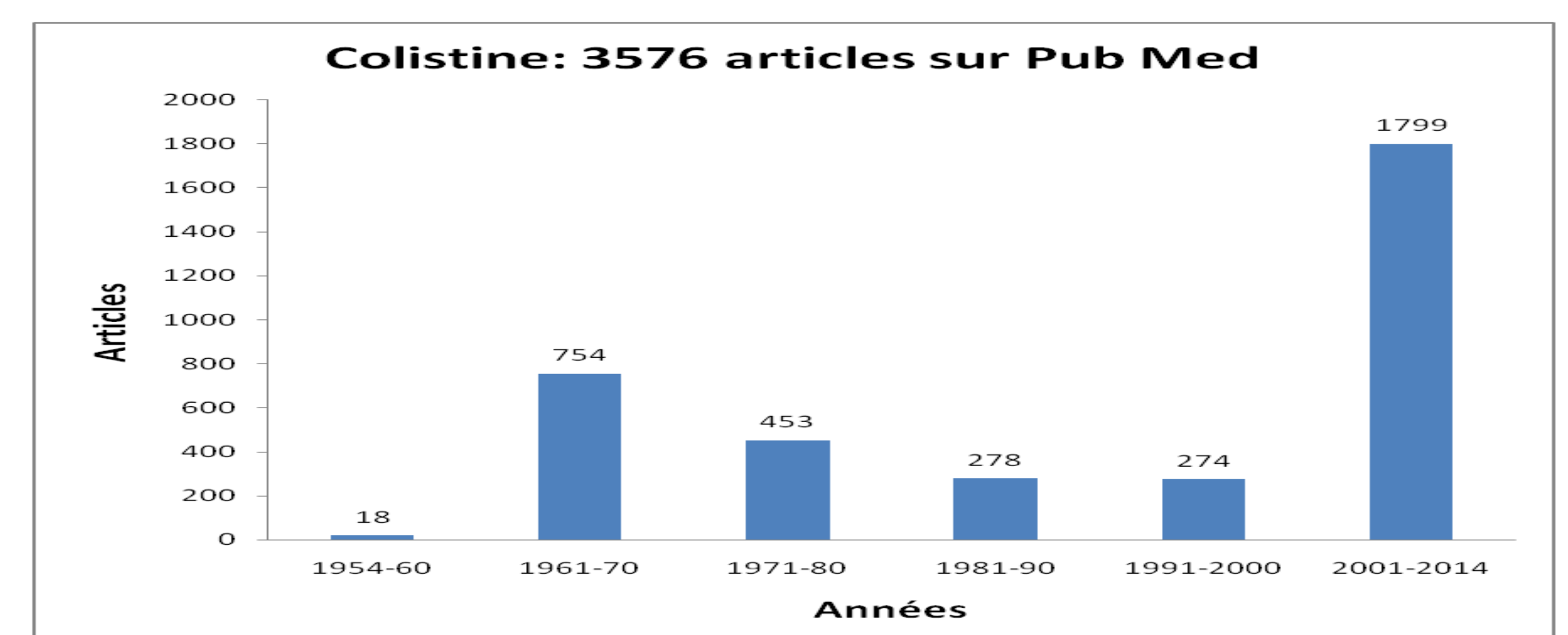
## RESULTATS

12 patients adultes Sex-ratio= 0,5 Moyenne d'âge= 47 ans

Patients	Sexe	Age	Terrain	Clinique	Indication colistine	TRT	Durée TRT	Evolution Effets II
P1	F	25	Grossesse	PNA	Allergie	Coli + gent 6M UI	14 jours	Favorable RAS
P2	F	23	Grossesse	Cystite	Allergie	Coli 3M UI	10 jours	Favorable RAS
P3	F	39	Grossesse	PNA	Allergie	Coli + gent 6M UI	14 jours	Favorable RAS
P4	F	32	IU récidivante	Cystite	ECBU : <i>E. coli</i>	Coli 4M UI	10 jours	Favorable RAS
P5	M	38	Lithiase rénale	PNA	ECBU: <i>E. coli</i>	Coli + amik 6M UI	14 jours	Favorable RAS
P6	M	64	Tumeur vésicale	Cystite	ECBU: <i>P. aeruginosa</i>	Coli + amik 4M UI	10 jours	Favorable RAS
P7	M	79	Sonde à demeure	Infection sur sonde	ECBU : <i>E. cloacae</i>	Coli 3M UI	10 jours	Favorable RAS
P8	M	70	Sonde à demeure	Infection sur sonde	ECBU : <i>Acinetobacter</i>	Coli 3M UI	10 jours	Favorable RAS
P9	F	63	Diabète Sondage	Infection sur sonde	ECBU: <i>Enterobacter gergoviae</i>	Coli 3M UI	10 jours	Favorable RAS
P10	F	29	Sondage	Infection sur sonde	Allergie ECBU: <i>Enterobacter</i>	Coli 3M UI	7 jours	Favorable RAS
P11	F	28	Sondage	Infection sur sonde	Allergie ECBU: <i>E. coli</i>	Coli 3M UI	10 jours	Favorable RAS
P12	F	81	Diabète Néphrectomie dte (carcinose)	Cystite	Allergie ECBU: <i>E. coli</i>	Coli 3M UI	10 jours	Favorable RAS

## DISCUSSION

- ATB anti-BGN bactéricide à spectre étroit auquel on attribue des propriétés antitoxines [1]
- Commercialisée sous 2 formes : - sulfate de colistine - colistiméthate sodique [2]
- Dose à administrer exprimée en colistiméthate sodique: adulte et adolescent → 75 000 à 150 000 UI/kg/j, en 1 à 3 administrations (sans dépasser 12 M UI/j) [AMM février 2013]
- L'administration parentérale de la colistine a été abandonnée dans certains pays durant les 30 dernières années à cause de sa néphrotoxicité et de sa neurotoxicité et la mise sur le marché de molécules aussi actives et moins toxiques. Cependant cette toxicité a été surestimée et certainement mal évaluée
- La plupart des études concernant l'efficacité et la toxicité de la colistine sont anciennes de plus de 20 ans et des études récentes les remettent en cause:
  - Tunisie (2006): 75 patients REA, évolution favorable 76,9 %, néphrotoxicité 6 patients [3]
  - Espagne (2008): 60 patients, association aminosides 48 %, évolution favorable 71,7 % [4]
  - Liban (2009): 93 % de réponse favorable [5]
  - Grèce (2010): 258 patients, évolution favorable 79,1 %, néphrotoxicité 10 % [6]
  - Turquie (2012): 94 patients dont 39 insuffisants rénaux, colistine efficace dans les deux groupes. Pas de différence en terme d'efficacité, de néphrotoxicité et de mortalité [7]
- **La néphrotoxicité :** néphropathie tubulaire aigüe [2]
  - Facteurs favorisants: dose élevée et/ou longue durée de TRT et/ou TRT néphrotoxique associé
  - Rapports concernant une néphrotoxicité irréversible après arrêt du TRT sont rares
- **La neurotoxicité :** données limitées, dose dépendante, les paresthésies → principale manifestation. Anciennes publications incidence de 7 % [6], études récentes toxicité neurologique minime [5]
- Survenue d'une complication: arrêt du traitement et prise en charge symptomatique
- **Résistances acquises: rares**
  - Phénomène émergent, début 21<sup>ème</sup> siècle (Grèce, Corée, Tunisie [8])
  - Modifications du LPS de la membrane externe
  - Association ATB pour prévenir l'émergence des résistances [AMM février 2013]
- **AFSSAPS: Colistine indiquée chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des BGN définis comme sensibles lorsqu'aucun autre ATB n'est actif in vitro notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés au service de réanimation [AMM février 2013]**



## CONCLUSION

- L'émergence de bactéries à Gram négatif multi résistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques pour les combattre est à l'origine du regain d'intérêt pour la colistine
- Cette molécule ancienne, délaissée à cause de sa toxicité supposée, constitue parfois la seule alternative et revient en première ligne
- L'optimisation et la rationalisation de son utilisation par des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques bien menées, à ce jour manquantes, est indispensable afin:
  - De déterminer les doses optimales
  - D'évaluer sa toxicité
  - D'étudier les mécanismes de résistances
  - D'évaluer les risques et bénéfices des associations avec les autres ATB

## Bibliographie

1. R. Cohen. Colimycine: un vieil antibiotique qu'il faut apprendre à connaître. Archives de Pédiatrie 2010; 17: S171-S176.
2. D. Frasca, C. Dahyot-Fizelier, O. Mimoz. La colistine en réanimation. Réanimation (2008) 17: 251-258.
3. H. Kallel, M. Bahloul, L. Hergaoui et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multi-drug-resistant bacteria in the ICU. International Journal of Antimicrobial Agents 28 (2006); 366-369.
4. Vicente Pintado et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. Journal of Infection (2008) 56: 185-190.
5. R. Nasnas, G. Saliba, P. Hallak. The revival of colistin: An old antibiotic for the 21<sup>st</sup> century. Pathologie Biologie 57 (2009) 229-235.
6. M.E. Falagas, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010): 194-199.
7. M. Turkoglu, M. Dizbay, A. Cift, F.N. Aksakal, G. Aygenel. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. International Journal of Antimicrobial Agents 39 (2012); 142-145.
8. S. Mezghani Maalej, M. Rekiq Meziou, F. Mahjoubi, A. Hammami. Epidemiological study of enterobacteriaceae resistance to colistin in Sfax (Tunisia). Médecine et maladies infectieuses 42 (2012); 256-263.