

INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE

Actualisation: place du triméthoprimé et de la témocilline

SPILF - Novembre 2015

1. Triméthoprimé

Le triméthoprimé (TMP) n'était plus disponible en France ces dernières années. Sa prochaine remise à disposition (Delprim[®], AMM en cours de révision) permettra de le proposer de nouveau dans le traitement des cystites.

Les taux de résistance de *E. coli* au TMP et à l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMX, Bactrim[®]) sont désormais identiques (1). Historiquement, TMP-SMX présentait un avantage sur TMP, du fait d'une activité sur des souches TMP-résistantes mais TMP-SMX sensibles (par sensibilité aux sulfamides); actuellement de telles souches sont très rares. Quelques séries françaises récentes retrouvent des taux de résistance au TMP de *E. coli* proches de ceux obtenus pour TMP-SMX, avec une nette graduation selon le terrain : de 12 à 18% de résistance pour la cystite simple, à 20-25% dans les autres IU communautaires (données non publiées et Caron, JNI 2015). Ces données demandent à être confirmées par d'autres séries, avant de pouvoir proposer le TMP en traitement probabiliste dans la cystite simple, les taux de résistance étant proches du seuil de 20% dans certaines séries. Le TMP est donc pour l'instant réservé au traitement après documentation bactériologique.

L'avantage majeur du TMP sur le TMP-SMX est une moindre toxicité, l'essentiel des effets indésirables graves de TMP-SMX étant dus à la composante sulfamidée.

En revanche, il n'est pas certain que le TMP ait un impact moindre sur le microbiote intestinal que le TMP-SMX. Une étude populationnelle a observé une augmentation de la résistance au TMP des souches urinaires de *E.coli* chez les patientes exposées préalablement à la molécule, corrélée au nombre de cures (0 à 3) au cours des 12 derniers mois (2). Un tel effet (se rapprochant de celui des fluoroquinolones) suggère un effet significatif de TMP sur le microbiote.

L'efficacité du TMP dans le traitement de la cystite à souche sensible est établi en traitement de 5 jours (3,4). Dans la cystite simple, un traitement court de 3 jours est considéré comme suffisant. En effet, l'efficacité du traitement de 3 jours a été évaluée uniquement avec le TMP-SMX, mais l'équivalence entre TMP et TMP-SMX est démontrée pour un traitement long (7 jours). L'équivalence est donc aussi attendue en traitement court (5). Enfin, le TMP est efficace dans la prévention des cystites récidivantes (6).

En revanche, les données d'efficacité sont insuffisantes dans les pyélonéphrites et les infections urinaires masculines.

Le TMP est donc indiqué après documentation microbiologique dans la cystite à risque de complication, la colonisation urinaire gravidique et la cystite gravidique.

Enfin, le TMP peut être proposé dans l'antibioprophylaxie des cystites récidivantes, pour les rares cas nécessitant une antibioprophylaxie au long cours(7-11).

La prescription de TMP doit être évitée pendant les deux premiers mois de la grossesse, comme pour le TMP-SMX.

Indications du TMP (Delprim[®]) à 300 mg une fois par jour:

- Cystite à risque de complication après documentation microbiologique
- Prévention des cystites récidivantes
- Colonisation urinaire gravidique
- Cystite gravidique après documentation microbiologique

2. Témocilline

La témocilline (Négaban[®]) est un dérivé semi-synthétique de la ticarcilline, à spectre étroit (essentiellement efficace sur les entérobactéries), qui n'est pas hydrolysée par les beta-lactamases, y compris les beta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Elle semble avoir un impact faible sur le microbiote intestinal d'après des données anciennes chez l'animal et le volontaire sain (12), tandis que l'incidence des infections à *Clostridium difficile* sous traitement est faible (13). Des études sont actuellement en cours pour vérifier ce point.

Le seuil de sensibilité défini par le CA-SFM est une CMI ≤ 8 mg/l. Cependant, il existe une incertitude sur des concentrations critiques avec actuellement trois propositions différentes au sein de l'Europe, dans l'attente d'un positionnement de l'EUCAST.

La posologie proposée dans les IU sans signes de gravité est de 4 grammes par jour, soit en deux injections à 12 heures d'intervalle, soit en perfusion continue après une dose de charge de 2 grammes (14,15). Des posologies plus faibles sont associées à un risque d'échec clinique et microbiologique (15). Dans le sepsis avec signes de gravité et le choc septique, les données actuelles plaident pour l'utilisation d'une posologie de 6 grammes par 24 heures (chez le patient ayant une fonction rénale normale)(16). Une étude utilisant cette posologie dans les infections urinaires à EBLSE va débiter prochainement en France.

L'efficacité de la témocilline dans les infections urinaires a été étudiée sur de petites séries (17-19). En revanche, la témocilline associée à l'amoxicilline chez 94 patients présentant une pneumonie nosocomiale grave a permis une guérison dans 82% des cas (contre 80% pour les patients traités par pipéracilline-tazobactam) (13). Dans une autre série de 92 patients présentant une infection urinaire, une bactériémie ou une pneumonie nosocomiale, la guérison clinique était obtenue dans 88% des cas, l'éradication microbiologique dans 84% (15).

La témocilline peut ainsi être proposée dans les pyélonéphrites documentées à entérobactérie productrice de BLSE. En revanche, elle n'est pas indiquée en traitement probabiliste. En effet, dans une série française de 100 souches de *E. coli* producteur de BLSE issues d'IU, le taux de sensibilité à la témocilline n'était que de 61% (20) en utilisant un seuil de sensibilité à 8mg/l.

Chez l'homme, les données de la littérature sont très parcellaires : dans la série des 92 patients suscitée, 46 étaient des hommes, mais rien n'est précisé quant à la localisation infectieuse (poumon, appareil urinaire ou bactériémie). Par analogie avec les autres beta-lactamines parentérales, il est plausible que la témocilline soit efficace, d'autant plus que la diffusion dans la prostate est correcte. En l'état actuel des connaissances, il convient toutefois de réserver la témocilline aux IU masculines sans alternative.

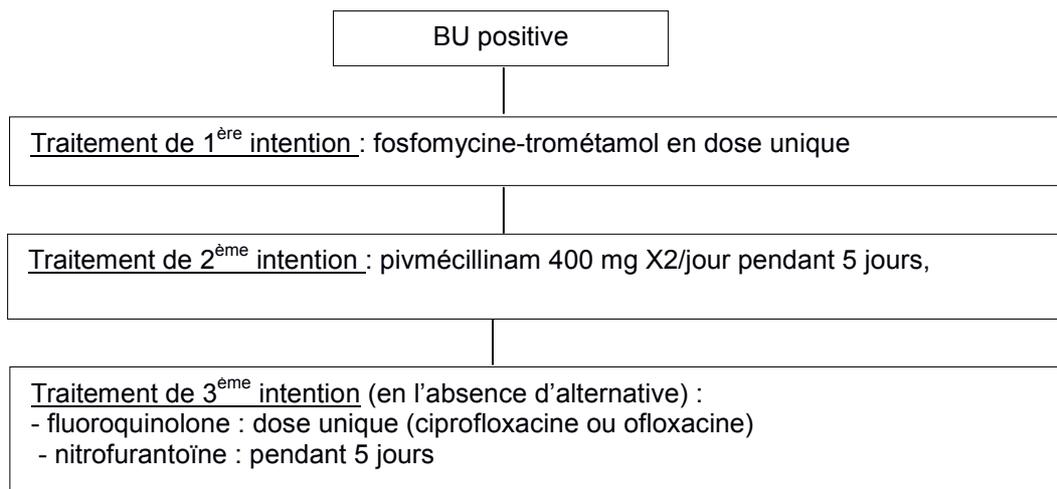
Indications de la témocilline (Négaban[®]) :

- Pyélonéphrite à entérobactérie productrice de BLSE, après confirmation de la sensibilité à la témocilline (y compris pyélonéphrite à risque de complication ou grave)
- Infection urinaire masculine à entérobactérie productrice de BLSE, après confirmation de la sensibilité à la témocilline, en l'absence d'alternative

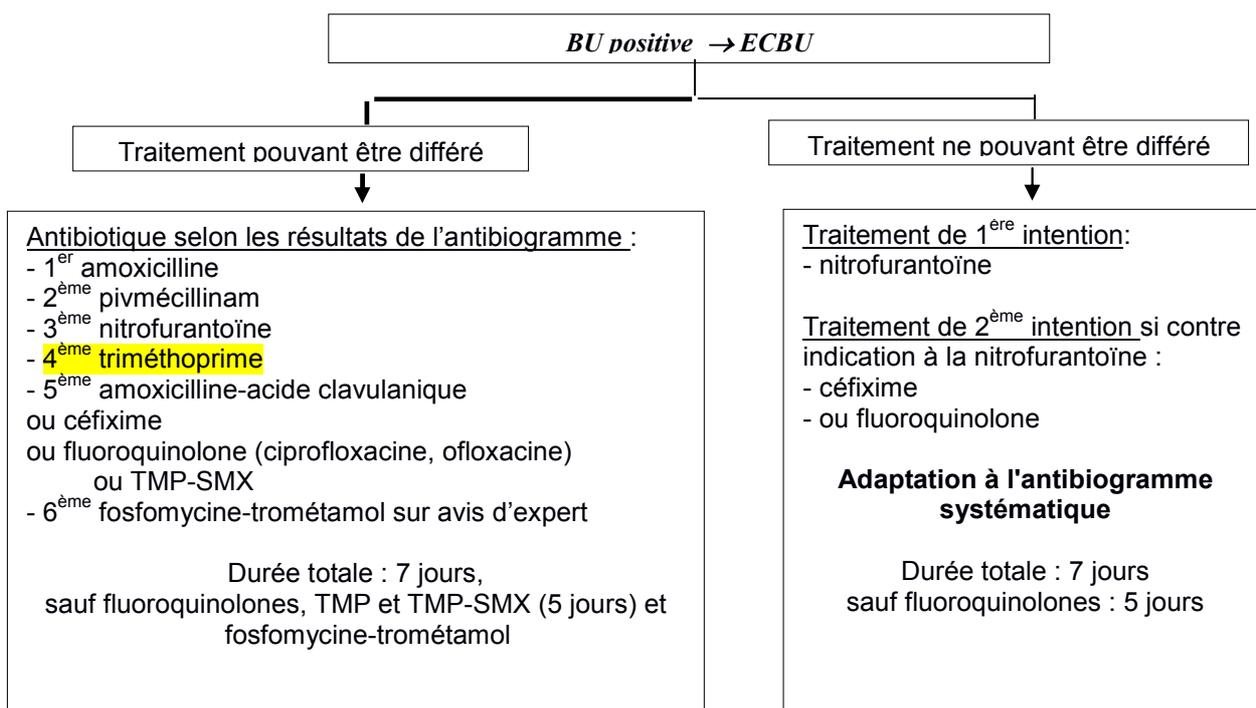
3. Algorithmes

3.a. Infections urinaires de l'adulte, hors de la grossesse

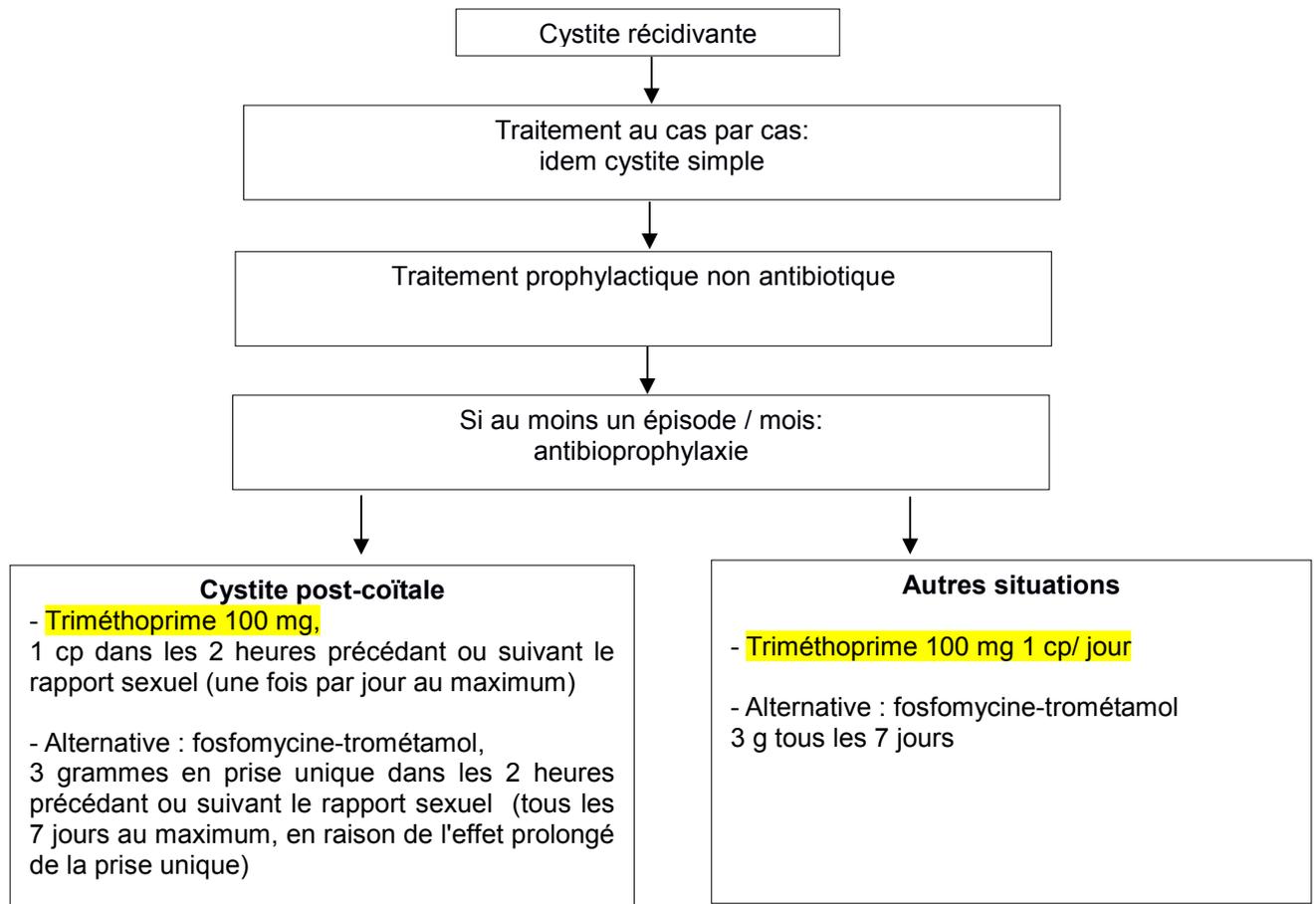
Algorithme 1: antibiothérapie de la cystite simple



Algorithme 2 :antibiothérapie de la cystite à risque de complication

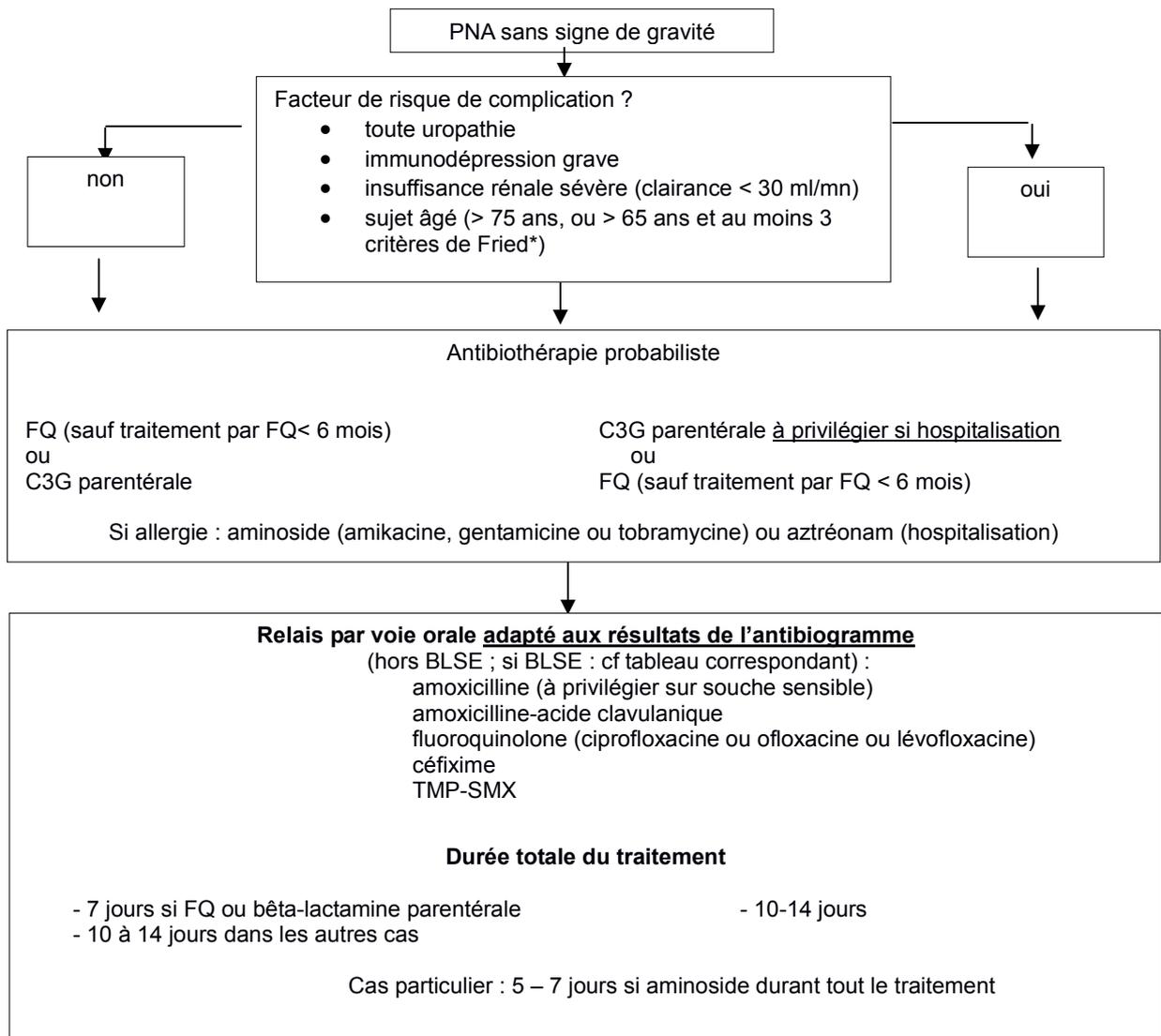


Algorithme 3: prise en charge des cystites récidivantes

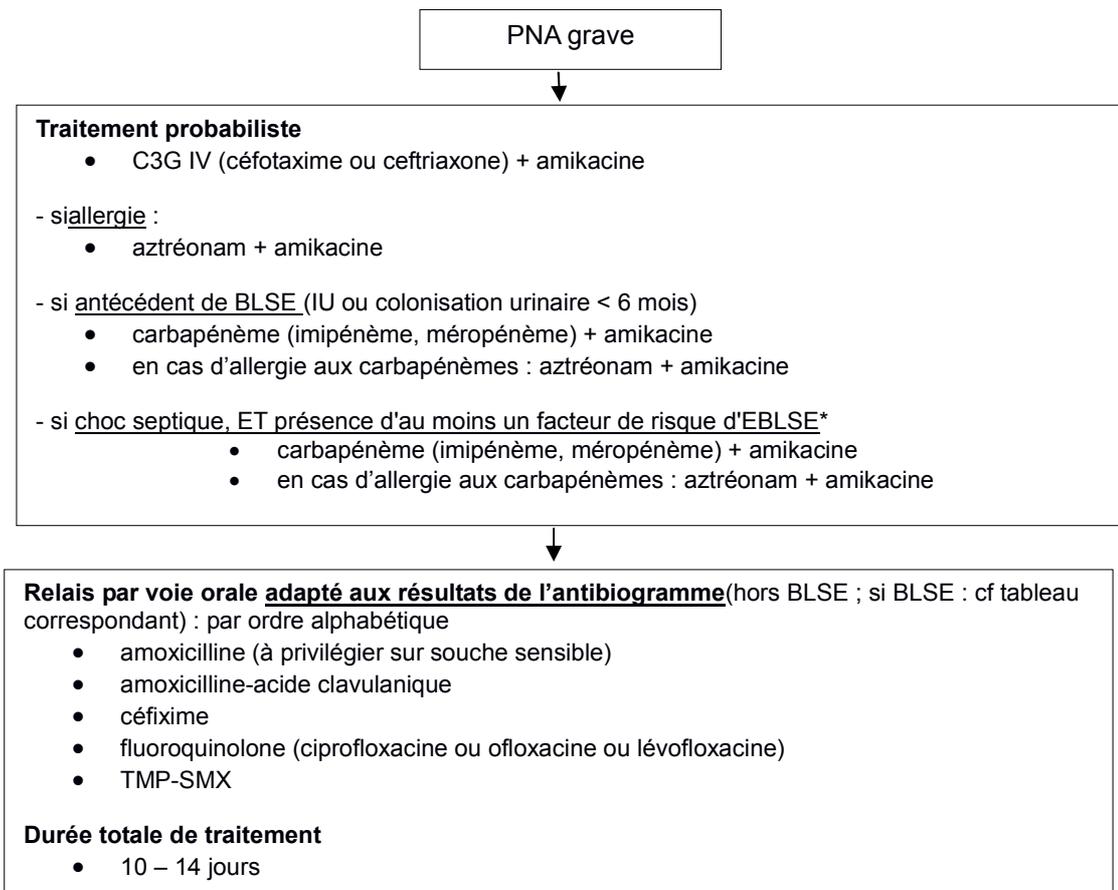


* En cas d'indisponibilité du triméthoprim, le triméthoprim-sulfaméthoxazole 80/400 mg est une alternative

Algorithme 4 : prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë (PNA) sans signe de gravité

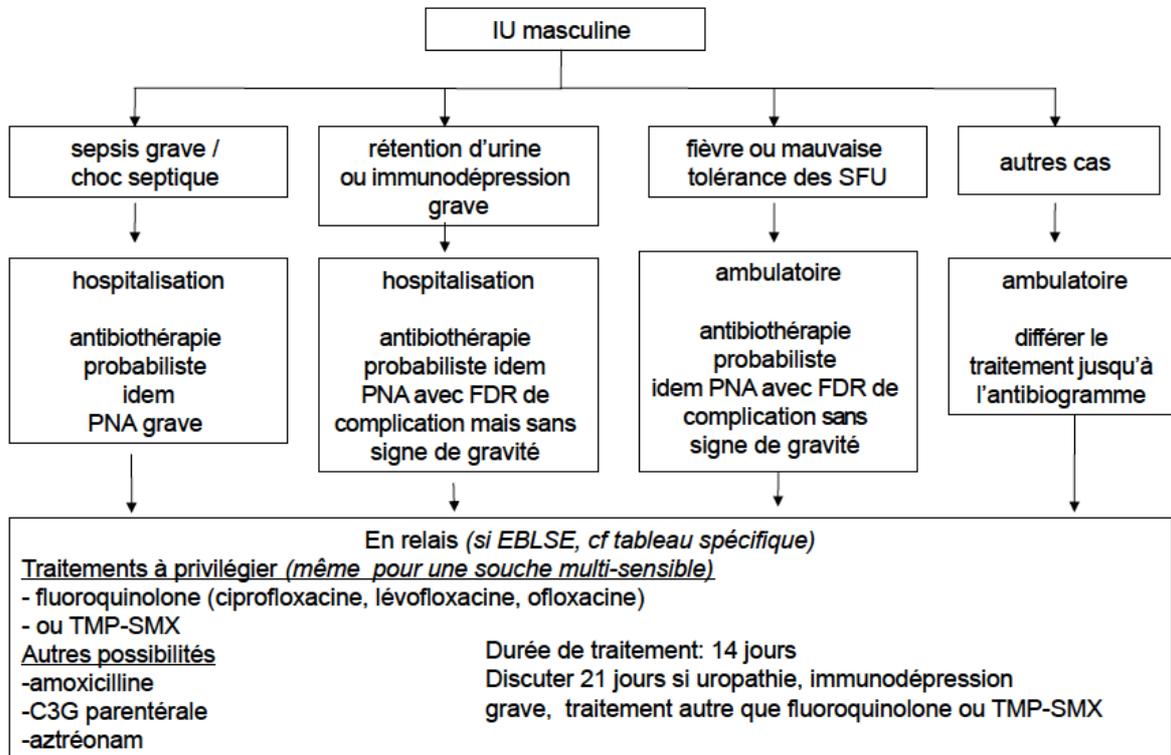


Algorithme 5 : Prise en charge d'une PNA grave



* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

Algorithme 6 : prise en charge d'une infection urinaire masculine



Algorithme 7 : traitement d'une PNA ou d'une infection urinaire masculine documentée à EBLSE

Antibiogramme	
	1^{er} choix
Fluoroquinolones-S	Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-S	TMP-SMX
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-R	Amoxicilline+acide clavulanique (a) Si CMI ≤ 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam Si CMI ≤ 8 mg/l
	Céfotaxime Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftriaxone Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftazidime Si CMI ≤ 1 mg/l
	Céfépime Si CMI ≤ 1 mg/l
	2^{ème} choix
	Témocilline (b) Si souche sensible
	Céfoxitine (c) Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
	3^{ème} choix (en l'absence d'alternative)
	Carbapénème
	Traitement d'attaque Imipénème, méropénème
	Traitement de relais Ertapénème ^a

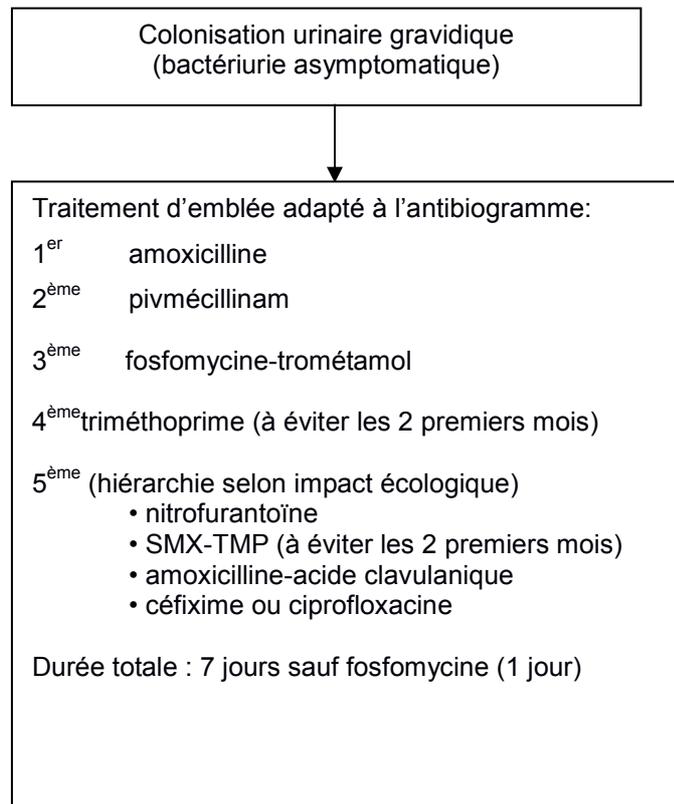
(a) données de diffusion insuffisantes pour les IU masculines

(b) données cliniques limitées pour les IU masculines

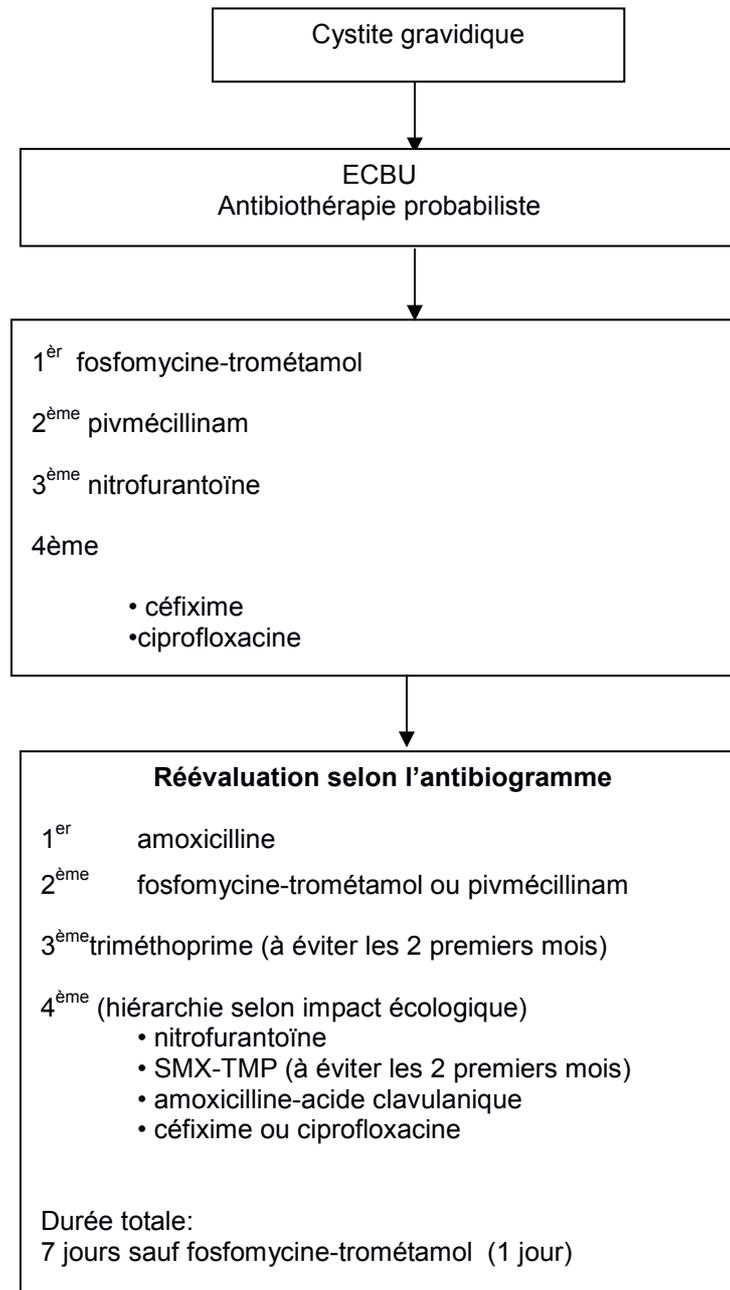
(c) risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.

3.b. Infections urinaires au cours de la grossesse

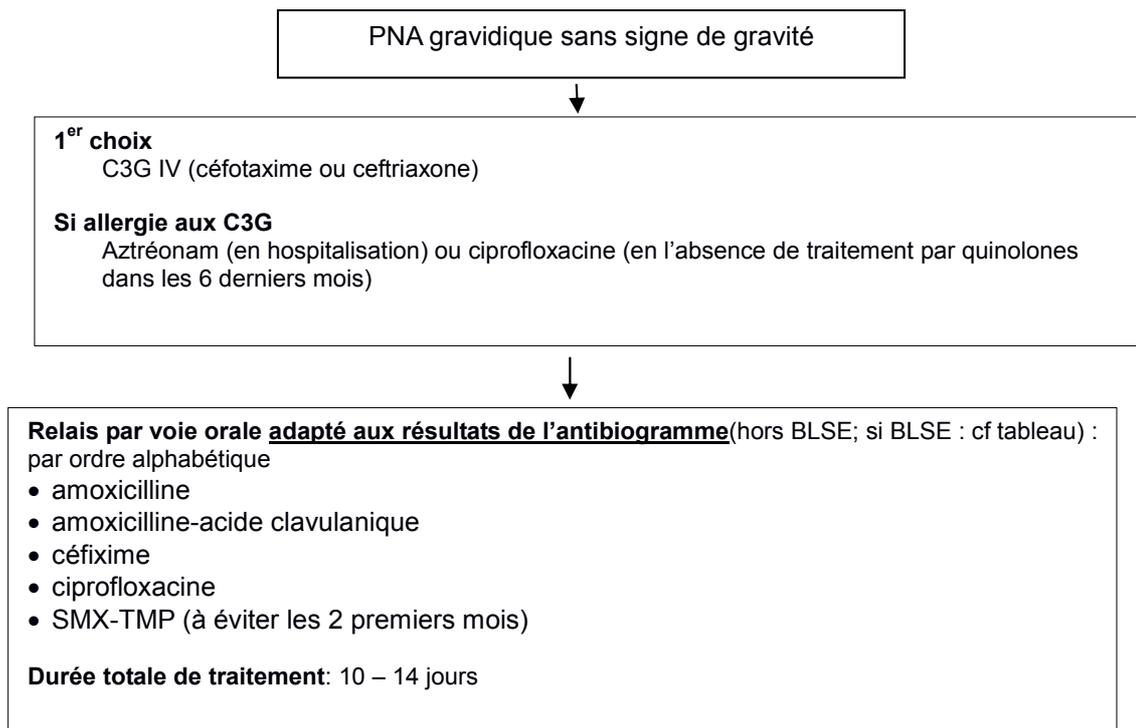
Algorithme 1: antibiothérapie de la colonisation urinaire gravidique



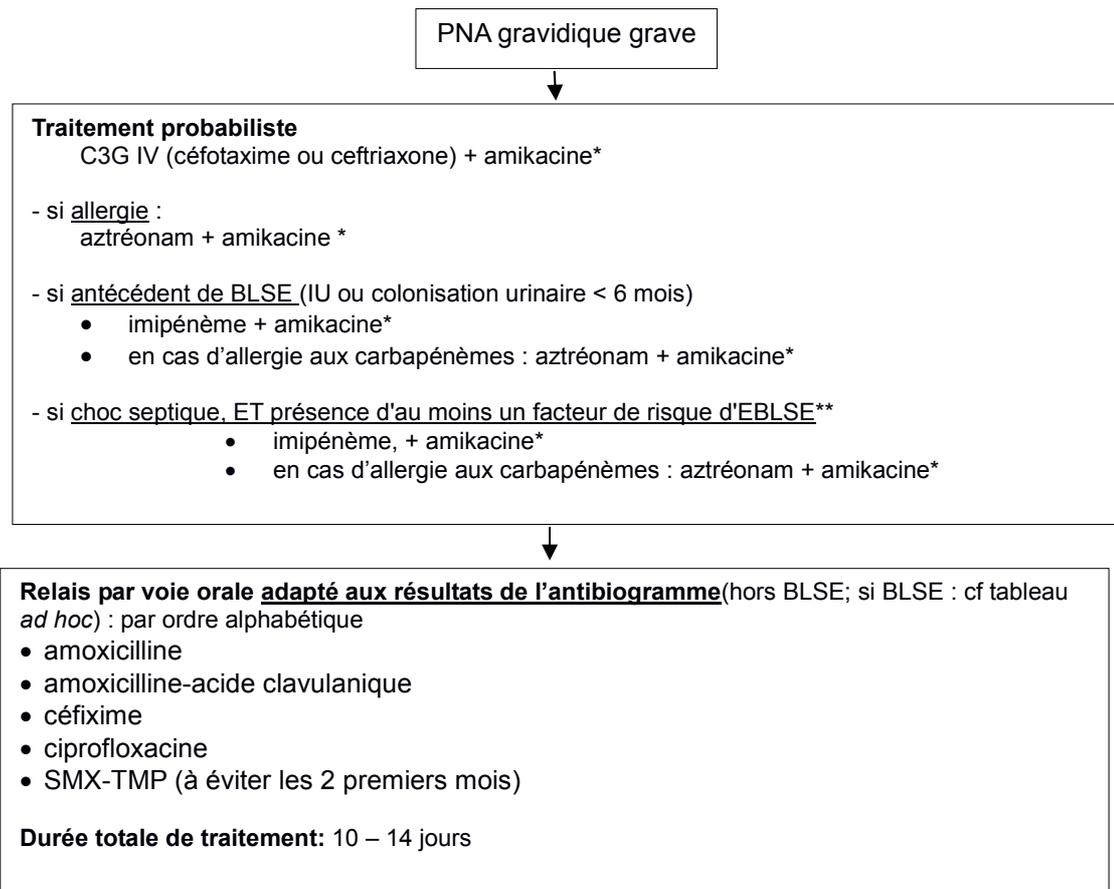
Algorithme 2: antibiothérapie de la cystite gravidique



Algorithme 3: antibiothérapie de la PNA gravidique sans signe de gravité



Algorithme 4: antibiothérapie de la PNA gravidique grave



* Durée de traitement pour les aminosides entre 1 et 3 jours.

** Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

Algorithme 5: traitement d'une PNA gravidique documentée à EBLSE

Antibiogramme	
	1^{er} choix
Fluoroquinolones-S	ciprofloxacine
Fluoroquinolones-R et SMX-TMP-S	SMX-TMP (à éviter les 2 premiers mois de la grossesse)
Fluoroquinolones-R et SMX-TMP-R	Amoxicilline+acide clavulanique Si CMI ≤ 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam Si CMI ≤ 8 mg/l
	Céfotaxime Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftriaxone Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftazidime Si CMI ≤ 1 mg/l
	Céfépime Si CMI ≤ 1 mg/l
	2^{ème} choix
	Céfoxitine* Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
	3^{ème} choix (en l'absence d'alternative)
	Imipénème

* risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.

4. Références bibliographiques

1. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V; 2012 Jan 1;39(1):45–51.
2. Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Oct;67(10):2523–30.
3. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1998 Apr;10(1):39–47.
4. Bailey RR, Smith AH, Peddie BA, General P. Lomefloxacin compared with trimethoprim for the treatment of women with cystitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1993;3(2):129–32.
5. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 1999. pp. 745–58.
6. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrochantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1985 Jul;16(1):111–20.
7. Kasanen A, Toivanen P, Sourander L, Kaarsalo E, Aantaa S. Trimethoprim in the treatment and long-term control of urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1974;6(1):91–6.
8. Kasanen A, Sundquist H. Trimethoprim alone in the treatment of urinary tract infections: eight years of experience in Finland. *Rev Infect Dis*. 1982 Mar;4(2):358–65.
9. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKeivitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1980 Jun;92(6):770–5.
10. Stamm WE, Counts GW, McKeivitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Rev Infect Dis*. 1982 Mar;4(2):450–5.
11. Iwarson S, Lidin-Janson G. Long-term low-dose trimethoprim prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1979 May;5(3):316–8.
12. De Vries-Hospers HG, Hofstra W, Welling GW, van der Waaij D. Influence of temocillin on colonisation resistance and consequences for therapy. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:227–33.
13. Habayeb H, Sajin B, Patel K, Grundy C, Al-Dujaili A, Van de Velde S. Amoxicillin plus temocillin as an alternative empiric therapy for the treatment of severe hospital-acquired pneumonia: results from a retrospective audit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015

Aug;34(8):1693–9.

14. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 Dec 19;61(2):382–8.
15. Balakrishnan I, El-Kariem FMA, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 Oct 10;66(11):2628–31.
16. Laterre P-F, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Mar;70(3):891–8.
17. Asbach HW, Becker-Boost E, Melekos MD. Clinical evaluation of temocillin in urinary tract infections. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:175–7.
18. Kosmidis J. The treatment of complicated and uncomplicated urinary tract infections with temocillin. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:172–4.
19. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of First Urinary Tract Infection With Fever in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 May;30(5):371–4.
20. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson SAS; 2013 Feb 1;43(2):62–6.