



# DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE

**Med Mal Infect Mai 2018**

**F. CARON, M. ETIENNE,  
T. GALPERINE, A. MERENS, C. FLATEAU,**  
Groupe de travail





## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** GALPERINE TATIANA

**Titre :** Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI  NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI  NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI  NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

# Définitions. Pas de changements



## **Facteurs de risques de complication :**

- toute anomalie de l'arbre urinaire
- certains terrains :
  - homme
  - grossesse
  - sujet âgé « fragile »
  - clairance de créatinine < 30 ml/mn
  - immunodépression grave

## **Eléments de gravité :**

- sepsis sévère (Quick SOFA  $\geq$  2)
- choc septique
- geste urologique (hors sondage simple)

## **Facteurs de risques d'EBLSE :**

- antécédent de colonisation/IU à EBLSE < 6 mois
- Si Choc septique :
- amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois
  - voyage en zone d'endémie EBLSE
  - hospitalisation < 3 mois
  - vie en institution de long séjour

# Cystites simples

Cystite simple

**Ne plus prescrire de FQ dans les cystites simples**

**Nitrofurantoines : limitation pour des effets indésirables très rares mais graves**

BU négative

- Recherche
- Mycose
- Urétrite
- Sécher

(nitrites +)

ste

n dose

2 par

# Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women

## A Randomized Clinical Trial

Angela Huttner, MD; Anna Kowalczyk, MS; Adi Turjeman, MSc; Tanya Babich, MSc; Caroline Brossier, RN; Noa Eliakim-Raz, MD; Katarzyna Kosiek, MD, PhD; Begoña Martínez de Tejada, MD, PhD; Xavier Roux, MD; Shachaf Shiber, MD; Ursula Theuretzbacher, PhD; Elodie von Dach, PhD; Dafna Yahav, MD; Leonard Leibovici, MD; Maciek Godycki-Cwirko, MD, PhD; Johan W. Mouton, MD, PhD; Stephan Harbarth, MD

Essai randomisé multicentrique **en ouvert** (Suisse, Pologne, Israël)  
Nitrofurantoin 5 jours (100 mg x 3) vs Fosfomycin-trometamol (3 g) dans IU simple dans les IU simples

Diagnostic : BU (ECBU) + clinique

Critère évaluation : réponse clinique complète J28

Résultats : 513 patientes (âge médian 44 ans [IQ, 31-64]), 475 (93%)

171/244 patientes (70%) Nitrofurantoin vs 139/241 patients fosfomycin (58%) (différence, 12% [95%CI, 4%-21%]; P = .004)

# Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women

A Randomized Clinical Trial

Angela Huttner, MD; Anna Kowalczyk, MS; Adil Turjeman, MSc; Tanya Babich, MSc; Caroline Brossier, RN; Noa Elakim-Raz, MD; Katarzyna Kosiek, MD, PhD; Begoña Martínez de Tejada, MD, PhD; Xavier Roux, MD; Shachaf Shiber, MD; Ursula Theuretzbacher, PhD; Elio de Lencastre, PhD; Pablo Vekic, MD; Leonard Leibovici, MD; Mustafa Cokelci Çakir, MD, PhD; John W. Mouton, MD, PhD; Claudio Tuboi, MD

**Table 2. Baseline Urinary Isolates and Their Susceptibilities by Treatment Allocation**

	No. (%)	
Baseline culture		
Positive culture		

Characteristic	No. (%)	
Age, median ([range], y)		
Geneva	43 (31-58) [18-101]	37 (26-54) [18-91]
Lodz	51 (33-65) [19-90]	58 (40-68) [18-88]
Petah-Tiqva	37 (27-59) [18-83]	42 (30-60) [19-93]

**Cette Etude ne modifie pas nos recommandations pour les cystites simples**

Résultats discordants avec deux essais<sup>1,2</sup> efficacité

es :  
 eugle  
 ition de la  
 s évaluation  
 ne générale  
 ogiquement.

<sup>1</sup>Van Pienbroek E, PharmWorld Sci. 1993;15:257-262.

<sup>2</sup>Stein GE. Clin Ther. 1999;21:1864-1872.

# Cystites à risque de complication

Cvstite à risque de complication

## Pas de C3G (PO) et Fluoroquinolones dans les cystites à risque de complication

Traite

A

- 1er
- 2ème
- 3ème
- 4ème
- 5ème

1. Infection non grave avec alternative ATB
2. Risque de R pour les fluoroquinolones dans cette population (>10%)
3. Impact sur le microbiote intestinal

Etude randomisée à faire pour la Fosfomycine en doses multiples.

e différé  
babiliste

ine

dès que

- Amoxicilline, pivmécilinam et nutrifurantoine : 7 j
- Fosfomycine- trométamol : **3 g à J1-J3-J5**
- TMP : 5 j

# Cystites SIMPLES récidivantes



Cystites récidivantes

Evaluation rigoureuse + calendrier mictionnel

Multidisciplinaire

Utilisation TMP 150 mg, cp sécable ?

< 1 épisode/

- Cf cystite s
- Eventuelle sur prescrip

sible

mol

00-80 mg/j)

7 jours

rapport

sexuel

- sans dépasser les posologies du traitement continu

# PNA - stratégie probabiliste (1)



PNA sans signe de gravité

Les FQ en probabiliste PNA simple sans signes de gravité : pour ne pas avoir tout C3G.

Cip  
(sa  
Cé

Abandon **en probabiliste** ofloxacine :

- Delta de 3-5% de sensibilité en faveur de la ciprofloxacin vs ofloxacin
- Levofloxacin 1 fois par jour

Utilisation possible **sur documentation**

# PNA - stratégie probabiliste (2)



PNA avec signes de gravité (quick-SOFA  $\geq$  2) **OU** geste urologique urgent

Pas de choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 6 mois, choix selon la documentation microbiologique antérieure :

- Piperacilline-tazobactam + amikacine si souche sensible
- A défaut imipénème ou méropénème + amikacine

Choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation à EBLSE < 6 mois, **OU** amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois **OU** voyage en zone d'endémie EBLSE

Imipénème ou méropénème + amikacine

# MERINO TRIAL

**Piperacillin-tazobactam vs. meropenem  
for BSI caused by third-generation  
cephalosporin non-susceptible *E. coli* or  
*Klebsiella* species:  
An International Randomised Trial**

**Patrick Harris**

**on behalf of Merino Investigators  
and ASID Clinical Research Network**

# The Merino Trial

- Hypothèse: piperacilline-tazobactam non inférieure à meropénème pour les bactériémies à *E.coli* ou *Klebsiella*
- Posologie Piperacilline tazobactam 4.5 g/6h vs. meropenem 1 g/8h, randomized 1:1
- CMI 16 (CMI 8 en Europe), piperacilline-tazobactam
- Critère d'évaluation : mortalité 30 jours
- Screening : 1646 patients (2014-J2017)
- Analyse intermédiaire : 378 patients (191 MER, 187 PTZ)

# Patients Characteristics

	MER (n=191)	PTZ (n=187)
<i>E. coli</i>	166 (86.9)	162 (86.2)
<i>K. pneumoniae</i>	25 (13.1)	26 (13.6)
Age, mean $\pm$ SD	67.5 $\pm$ 14.6	65.5 $\pm$ 16.6
Female	94 (49.2)	87 (46.3)
<b>Acquisition</b>		
Hospital-acquired	46 (24.1)	52 (27.7)
Healthcare-associated	61 (31.9)	55 (29.3)
Community-associated	84 (44.0)	81 (43.1)
<b>Source</b>		
<b>Urinary tract infection</b>	<b>128 (67.0)</b>	<b>103 (54.8)</b>
Intra-abdominal infection	28 (14.7)	34 (18.1)
Line related infection	3 (1.6)	3 (1.6)
Surgical site infection	4 (2.1)	8 (4.3)
Pneumonia	3 (1.6)	9 (4.8)
Mucositis/neutropenia	7 (3.7)	12 (6.4)

# Primary Outcome

Primary endpoint	Dans l'attente publication :	up (% CI)
Mortality days (Primary analysis)	- Conforte utilisation carbapénèmes en probabiliste dans les chocs septiques avec FDR ESBL ou ESBL connus	.5)
Mortality days (Per-protocol analysis)	- Ne remettrait pas en cause la Piperacillin-tazo comme alternative aux carbapénèmes dans les autres situations	.8)

Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*



Yu Bin Seo<sup>1</sup>, Jacob Lee<sup>1</sup>, Young Keun Kim<sup>2</sup>, Seung Soon Lee<sup>3</sup>, Jeong-a Lee<sup>3</sup>, Hyo Youl Kim<sup>2</sup>, Young Uh<sup>4</sup>, Han-Sung Kim<sup>5</sup> and Wonkeun Song<sup>6\*</sup>

## Etude multicentrique, Corée

- Inclusion : IU avec fièvre ESBL associées aux soins
- Exclusion : IU sur obstacle, ATB dans les 7 jours, prostatite, IU sur sondes (si reste en place après la fin de l'étude)
- Randomisation : piperacillin-tazo, cefepime, ertapenem. 10-14 jours
- Echec clinique : évolution non favorable à J3-J5
- Echec microbiologique : J10-J14

**Conclusion étude : Pip-Tazo est une alternative aux carbapenemes pour le traitement des IU ESBL**

## Demographic characteristics of study subjects

	Piperacillin/tazobactam (N = 33)	Cefepime (N = 6)	Ertapenem (N = 33)	p-value
Age	68.8 ± 14.4	75.3 ± 6.6	65.2 ± 16.9	0.281
Female	30 (90.9)	3 (50.0)	26 (78.8)	0.049
Comorbidity, n (%)				
Ischemic heart disease	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)	1.000
Diabetes mellitus	12 (36.4)	1 (16.7)	15 (45.5)	0.474
Cerebrovascular accident	5 (15.2)	1 (16.7)	2 (6.1)	0.420
Dementia	3 (9.1)	0 (0)	2 (6.1)	1.000
Hemiplegia	2 (6.1)	0 (0)	2 (6.1)	1.000
Congestive heart failure	5 (15.2)	1 (16.7)	1 (3.0)	0.230
COPD	1 (3.0)	0 (0)	1 (3.0)	1.000
Chronic kidney disease	2 (6.1)	0 (0)	2 (6.1)	1.000
Liver cirrhosis	2 (6.1)	0 (0)	4 (12.1)	0.809
Solid tumor	6 (18.2)	1 (16.7)	7 (21.2)	1.000
Lymphoma	1 (3.0)	0 (0)	2 (6.1)	1.000
None	12 (36.4)	2 (33.3)	12 (36.4)	1.000
Charlson comorbidity index	4.7 ± 3.0	4.7 ± 1.0	4.5 ± 3.0	0.951
Bacteremia, n (%)	9 (27.3)	0 (0)	7 (21.2)	0.477
Septic shock, n (%)	9 (24.2)	2 (33.3)	11 (33.3)	0.928
APACH II score	12.9 ± 2.9	16.5 ± 6.4	16.6 ± 5.6	0.298

## Clinical and microbiological outcomes according to the antibiotic groups

	Piperacillin/tazobactam (N = 33)	Cefepime (N = 6)	Ertapenem (N = 33)	p-value
Clinical success, n (%)	31 (93.9)	2 (33.3)	32 (97.0)	<0.001
Microbiological success, n (%)	32 (97.0)	2 (33.3)	32 (97.0)	<0.001
Clinical and microbiological success, n (%)	31 (93.9)	2 (33.3)	32 (97.0)	<0.001
28-days mortality, n (%)	2 (6.1)	2 (33.3)	2 (6.1)	0.108

Conclusion étude : Pip-Tazo est une alternative aux carbapenemes pour le traitement des IU ESBL. Pas de difference mortalité

# Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection

## The TANGO I Randomized Clinical Trial

Keith S. Kaye, MD, MPH; Tanaya Bhowmick, MD; Symeon Metallidis, MD; Susan C. Bleasdale, MD; Olexiy S. Sagan, MD; Viktor Stus, MD, PhD; Jose Vazquez, MD; Valerii Zaitsev, PhD; Mohamed Bidair, MD; Erik Chorvat, MD; Petru Octavian Dragoescu, MD; Elena Fedosiuk, MD; Juan P. Horcajada, MD, PhD; Claudia Murta, MD; Yaroslav Sarychev, MD; Ventsislav Stoev, MD; Elizabeth Morgan, BS; Karen Fusaro, BS; David Griffith, BS; Olga Lomovskaya, PhD; Elizabeth L. Alexander, MD; Jeffery Loutit, MBChB; Michael N. Dudley, PharmD; Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

- Essai randomisé multicentrique
  - Comparaison Meropenem-vaborbactams vs piperacilline tazobactam dans IU à risque de complication
    - PNA (59%) avec FDR complications
    - ESBL
    - IU avec bactériémie
- Efficacité comparable, pas de différence mortalité+

# PNA documentées à EBLSE de la femme non enceinte ?

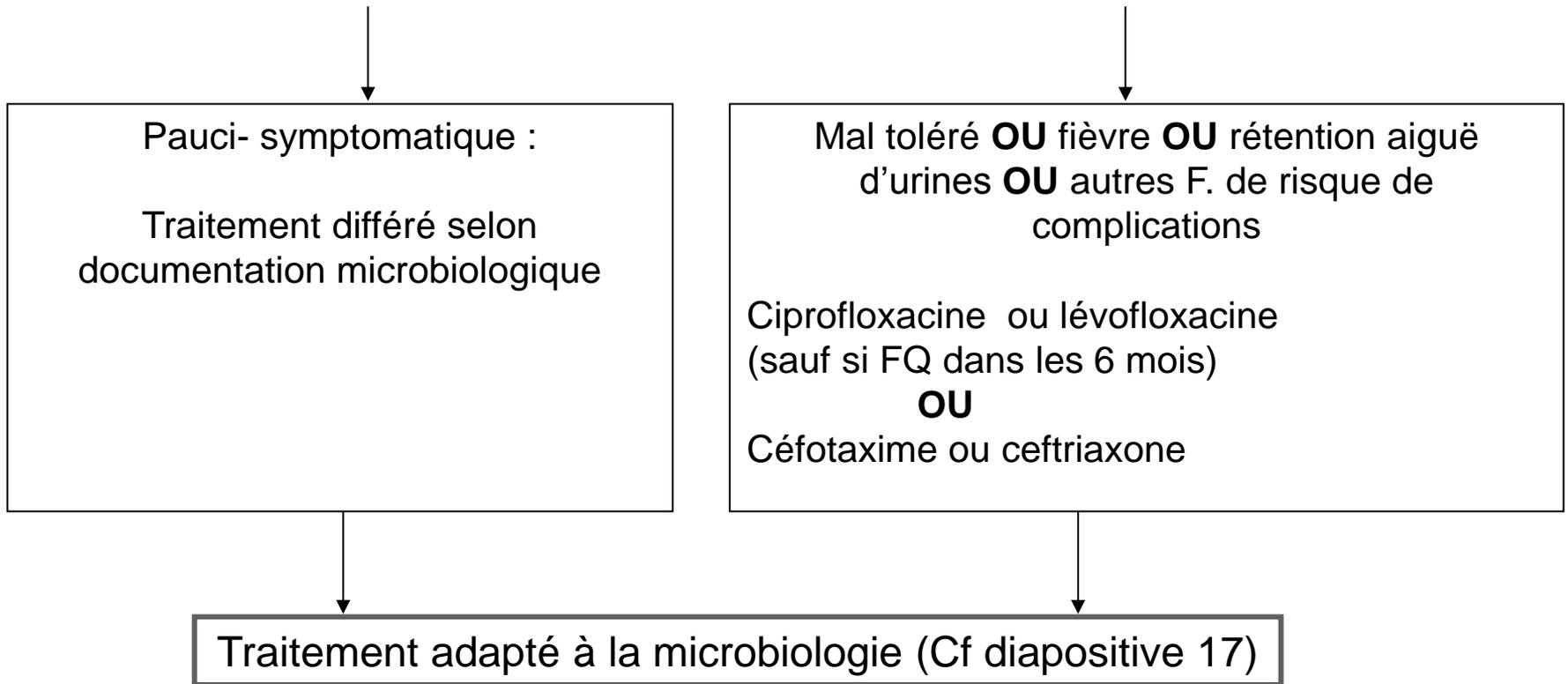
1 <sup>er</sup> choix	Ciprofloxacin <b>OU</b> lévofloxacin ( <b>ofloxacin</b> ) Cotrimoxazole (TMP-SMX)
2 <sup>ème</sup> choix	Amoxicilline-acide clavulanique
3 <sup>ème</sup> choix	Céfoxitine (E.coli uniquement) <b>OU</b> pipéracilline-tazobactam <b>OU</b> témocilline
4 <sup>ème</sup> choix	<b>Amikacine, gentamicine, tobramycine</b>
5 <sup>ème</sup> choix	Imipénème <b>OU</b> méropénème, Ertapénème utilisable uniquement si testé ( <b>1gx2 si &gt; 80Kg, E. coli</b> )

# PNA - durée de traitement



- PNA simple
  - 7 j si  $\beta$ -lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
  - 5 j si aminoside en monothérapie
  - 10 j dans les autres cas
- PNA à risque de complication
  - 10 j si évolution rapidement résolutive (72h)
  - 14 j autres situations (lithiase urinaire...)
  - Au cas par cas, rares indications de traitement plus prolongé.

# IU masculine - stratégie probabiliste. **Individualisation/PNA**



## Durée de traitement

- 14 j si ciprofloxacin, lévofloxacin, cotrimoxazole,  $\beta$ -lactamines injectables
- 21 j pour les autres molécules **OU** si uropathie sous jacente non corrigée

# IU masculine - stratégie probabiliste. Individualisation/PNA

Avec signes de gravité (quick-SOFA  $\geq 2$ ) OU geste urologique urgent

Pas de choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 6 mois, choix selon la documentation microbiologique antérieure :

- Piperacilline-tazobactam + amikacine si souche sensible
- A défaut imipénème ou méropénème + amikacine

Choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation à EBLSE < 6 mois, **OU** amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois **OU** voyage en zone d'endémie EBLSE

Imipénème ou méropénème + amikacine

Traitement adapté à la microbiologie (Cf diapositive 17)

Durée de traitement

- 14 j si ciprofloxacine, lévofloxacine, cotrimoxazole,  $\beta$ -lactamines injectables
- 21 j pour les autres molécules **OU** si uropathie sous jacente non corrigée

# Traitement de relais des IU masculines

	Entérobactéries non BLSE	Entérobactéries BLSE
1 <sup>er</sup> choix	ciprofloxacine ou lévofloxacine	ciprofloxacine ou lévofloxacine
2 <sup>ème</sup> choix	cotrimoxazole (TMP-SMX)	cotrimoxazole (TMP-SMX)
3 <sup>ème</sup> choix	céfotaxime ou ceftriaxone	céfoxitine <i>E.coli</i> ou pipéracilline-tazobactam ou témocilline
4 <sup>ème</sup> choix		imipénème méropénème ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2) <i>E.coli</i>

- Aminosides enlevées  
(toxicité, données dans prostatites limitées)
- Pas de co-amoxicilline

# Points forts recommandations 2017

- **Cystites**
  - Pas de fluoroquinolones
  - Place de la fosfomycine-trométamol en doses multiples dans les cystites à risque de complication.
  - Place du Triméthoprime dans cystite à risque de complication documentée et cystite récidivante

# Points forts recommandations 2017

- **PNA**
  - **Durée de traitement 10 jours dans PNA** à risque de complication sous réserve évolution favorable 72h
  - Alternative aux carbapénèmes dans PNA ESBL
    - Place rétrogradée des aminosides en raison toxicité
    - Piperacilline-tazobactam. Positionnement du groupe selon publication Merino ?
- **IU masculine individualisée/PNA**
  - Alternative aux carbapenemes si ESBL : pas d'aminosides et pas de co-amoxicilline

## GROUPE DE TRAVAIL

Pr François CARON, Infectiologue, Rouen  
Président du groupe, responsable du groupe de travail pyélonéphrites  
Dr Tatiana GALPERINE, Infectiologue, Lille  
Co-présidente du groupe, responsable du groupe de travail cystites  
Dr Manuel ETIENNE, Infectiologue, Rouen  
Responsable du groupe de travail infections urinaires masculines  
Pr Audrey MERENS, Microbiologiste, Saint-Mandé  
Responsable du groupe de travail microbiologie  
Dr Clara FLATEAU, Infectiologue, Saint-Mandé  
Chargée de projet

Dr René AZRIA, Généraliste, Vétheuil  
Dr Stéphane BONACORSI, Microbiologiste, Paris  
Pr Franck BRUYERE, Urologue, Tours  
Dr Gérard CARIOU, Urologue, Paris  
Dr Robert COHEN, Pédiatre, Saint-Maur-des-Fossés  
Dr Thanh DOCO-LECOMPTE, Infectiologue  
Dr Elisabeth ELEFANT, Embryologiste, Paris  
Dr Rémy GAUZIT, Anesthésiste-Réanimateur, Paris  
Pr Gaëtan GAVAZZI, Gériatre, Grenoble  
Pr Laurent LEMAITRE, Radiologue, Lille  
Dr Patrick COLOBY, Urologue, Pontoise  
Dr Josette RAYMOND, Microbiologiste, Paris  
Pr Eric SENNEVILLE, Infectiologue, Tourcoing  
Pr Albert SOTTO, Infectiologue, Nîmes  
Dr Christophe TRIVALLE, Gériatre, Villejuif



## GROUPE DE RELECTURE

Dr Eric BONNET, Infectiologue, Toulouse  
Dr Bernard CASTAN, Infectiologue, Ajaccio  
Pr Emmanuel CHARTIER-KASTLER, Urologue, Paris  
Pr Benoît GUERY, Infectiologue, Lille  
Dr Philippe LESPRIT, Infectiologue, Créteil  
Dr Yves PEAN, Microbiologiste, Paris  
Pr Lionel PIROTH, Infectiologue, Dijon  
Pr Christian RABAUD, Infectiologue, Nancy  
Dr Joseph-Alain RUIMY, Généraliste, Paris  
Pr Jean-Paul STAHL, Infectiologue, Grenoble  
Dr Christophe STRADY, Infectiologue, Reims  
Dr Emmanuelle VARON, Microbiologiste, Paris  
Dr Fanny VUOTTO, Infectiologue, Lille  
Dr Claire WINTERBERGER, Infectiologue, Grenoble



Société  
Française de  
Gériatrie et  
Gérontologie



- **La SPILF remercie les sociétés savantes auxquelles les auteurs participants sont affiliés:**

- AFU
- SFM
- CNGE
- SFR
- SFG
- GPIIP de la SFP
- SFGG