

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^{ème} 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

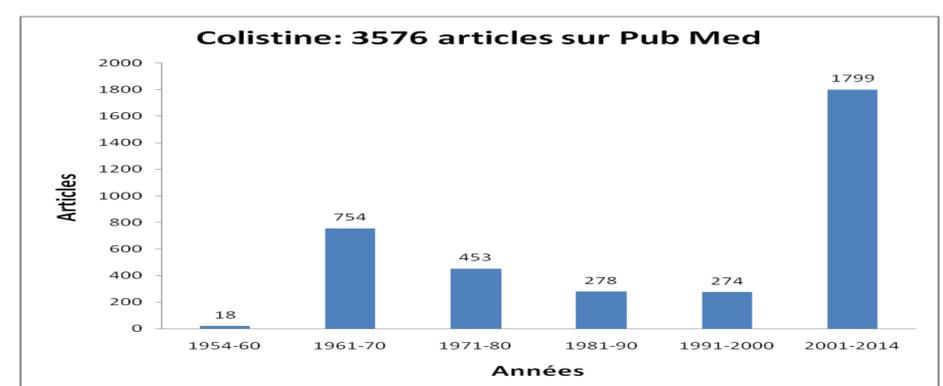
RESULTATS

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 antitoxiques [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^{ème} 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 21st 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.