



**Que faut il comprendre des
nouvelles recommandations?**

Odile BOUCHARD

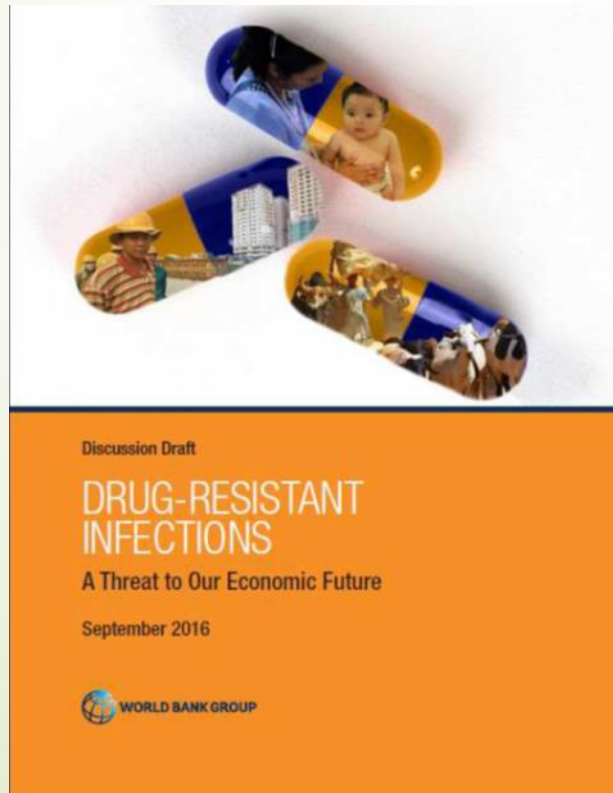



Nouvelles données

- Terminologie
 - Cystite aigue simple
 - Cystite aigue à risque de complication
 - Cystite récidivante
 - PNA
 - Infections associées aux soins
- Choix de l'antibiotique et durée de traitement
- Notion de colonisation

Emergence des BLSE

- Rapport de la banque mondiale



- 
- ▶ Sans prévention de l'antibiorésistance, les objectifs de développement mondial pour 2030 ne seront pas atteints :

- Résoudre la pauvreté
- Résoudre la faim
- Garantir un bon état de santé des populations
- Réduire les inégalités entre populations

Impact économique :

- Modèle optimiste (impact bas) :
 - Baisse de 1,1% du PIB global par an d'ici 2050
 - Pertes > 1 milliard de milliards US\$ par an à partir de 2030
- Modèle pessimiste (impact élevé) :
 - Baisse de 3,8% du PIB global par an d'ici 2050
 - Pertes > 3,4 milliards de milliards US\$ par an à partir de 2030

Nécessité de contenir l'antibiorésistance

- ▶ Investissement de 9 000 millions US\$ par an
 - Bénéfice net 10 à 27 milliards de milliards US\$ (si seulement 50% du coût de l'antibiorésistance est évité)
 - Avantage coût/bénéfice
- ▶ Excellent retour sur investissement : « *The report concludes that AMR containment is a hard-to-resist investment opportunity* »

Le rapport conclut que la prévention de l'antibiorésistance est une irrésistible opportunité de placement

1) Résistances aux fluoroquinolones des entérobactéries : de 3 à 25 % en France

Traitement par quinolones dans les 6 mois précédents expose au risque de sélection de souches moins sensibles.

2) Epidémiologie des résistances E. coli producteurs de BLSE.

- La résistance de E. coli aux C3G injectables dans les IU communautaires est proche de 5%, avec une grande variabilité selon la présentation clinique, le terrain et d'une région à l'autre. La production d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est le principal mécanisme.
- Expose au risque d'une augmentation des prescriptions de carbapénèmes.
- Les antibiotiques actuellement actifs sur ces souches sont la fosfomycine trométamol (sensibilité > 98 %), la nitrofurantoïne (>90%), les aminosides, la céfoxitine (non hydrolysé par les BLSE), la pipéracilline-tazobactam (>80%) et le pivmécillinam (70-90%), l'amikacine conserve le taux de sensibilité le plus élevé (proche de 90%, contre 65-70 % pour la gentamycine).

- **FDR DE BLSE :**
 - colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
 - antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2ème ou 3ème génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
 - voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
 - hospitalisation dans les 3 mois précédents
 - vie en établissement de long-séjour



Antibiotiques générateurs de résistances bactériennes

- **L'association Amoxicilline - Acide Clavulanique**
- **Les Céphalosporines et en particulier :**
 - Les spécialités administrées par voie orale plutôt que par voie injectable
 - Les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération
 - La ceftriaxone
- **Les Fluoroquinolones**
- **La Témocilline**



Mais tous les antibiotiques sont "sélectionnants«

- Soit par sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux
- Soit par sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales
- Même si une attention particulière doit être apportée aux antibiotiques critiques, l'utilisation de tous les antibiotiques doit être raisonnée


```
graph TD; A([Etat clinique du patient]) --> B([Choix d'une antibiothérapie et délai d'administration]);
```

Etat clinique du patient

**Choix d'une antibiothérapie
et délai d'administration**



Terminologie



➤ **Infections urinaires simples :**

- IU survenant chez des patients sans facteur de risque de complication

➤ **Infections urinaires à risque de complication :**

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...).

- sexe masculin, fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles

- grossesse

- sujet âgé : patient de plus de 65 ans avec > 3 critères de fragilité (critères de Fried), ou patient de plus de 75 ans.

- immunodépression grave- transplantation

- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

➤ Critères de Fried :

- perte de poids involontaire au cours de la dernière année

- vitesse de marche lente

- faible endurance

- faiblesse/fatigue

- activité physique réduite

➤ **Cystites récidivantes** :

au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs.

➤ **Colonisation urinaire**: présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées, pas de seuil de bactériurie sauf chez la femme enceinte ($>10^5$ UFC /ml). La **leucocyturie** n'intervient pas dans la définition.

➤ **Infections liées aux soins** : signes cliniques en présence d'un dispositif endo urinaire et en l'absence d'autre infection ou d'un geste récent sur les voies urinaires.

➤ **Infection urinaires graves** :

PNA associées à :

- Sepsis grave (SIRS comprend au moins deux des critères suivants:

température $< 36^\circ\text{C}$ ou $> 38^\circ\text{C}$

fréquence cardiaque $> 90/\text{min}$

fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$

leucocytes $< 4 \text{ G/L}$ ou $> 12 \text{ G/L}$)

- Choc septique

- Indication au drainage chirurgical ou interventionnel



Ce qui est nouveau

- Infection à risque de complication: analyse du contexte, du terrain
- Le diabète, même insulino-requérant, ne fait plus partie des facteurs de risque de complication
- L'indication de drainage chirurgical ou interventionnel constitue un critère de gravité
- Le concept d'IU masculine,
- La nouvelle définition du sujet âgé

ECBU

- Chez un patient symptomatique avec leucocyturie > 10^4 UFC/ml, les seuils de bactériurie sont :

Espèces bactériennes	Seuil de significativité (UFC/ml)	
	Homme	Femme
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoque, <i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$

- Il n'est pas recommandé de pratiquer un ECBU de contrôle en cas d'évolution clinique favorable dans les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires masculines (sauf exception : IU sur lithiase...)



Choix de l'antibiothérapie

Cystite aiguë simple

BU positive

Traitement de 1^{ère} intention : fosfomycine-trométamol en dose unique

Traitement de 2^{ème} intention
- pivmécillinam pendant 5 jours,

Traitement de 3^{ème} intention (en dernier recours)
- fluoroquinolone : dose unique (ciprofloxacine ou ofloxacine)
- nitrofurantoïne : pendant 5 jours

Cystite à risque de complication

BU positive → *ECBU*

Traitement pouvant être différé

Antibiotique selon les résultats de l'antibiogramme :

- amoxicilline
- pivmécillinam
- nitrofurantoïne
- amoxicilline-acide clavulanique

ou céfixime

ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine) 5 jours

ou TMP-SMX 5 jours

- fosfomycine-trométamol sur avis d'expert

Durée totale : 7 jours,
sauf fluoroquinolones et TMP-SMX (5 jours) et
fosfomycine-trométamol

Traitement ne pouvant être différé

Traitement de 1^{ère} intention:

- nitrofurantoïne

Traitement de 2^{ème} intention si contre
indication à la nitrofurantoïne :

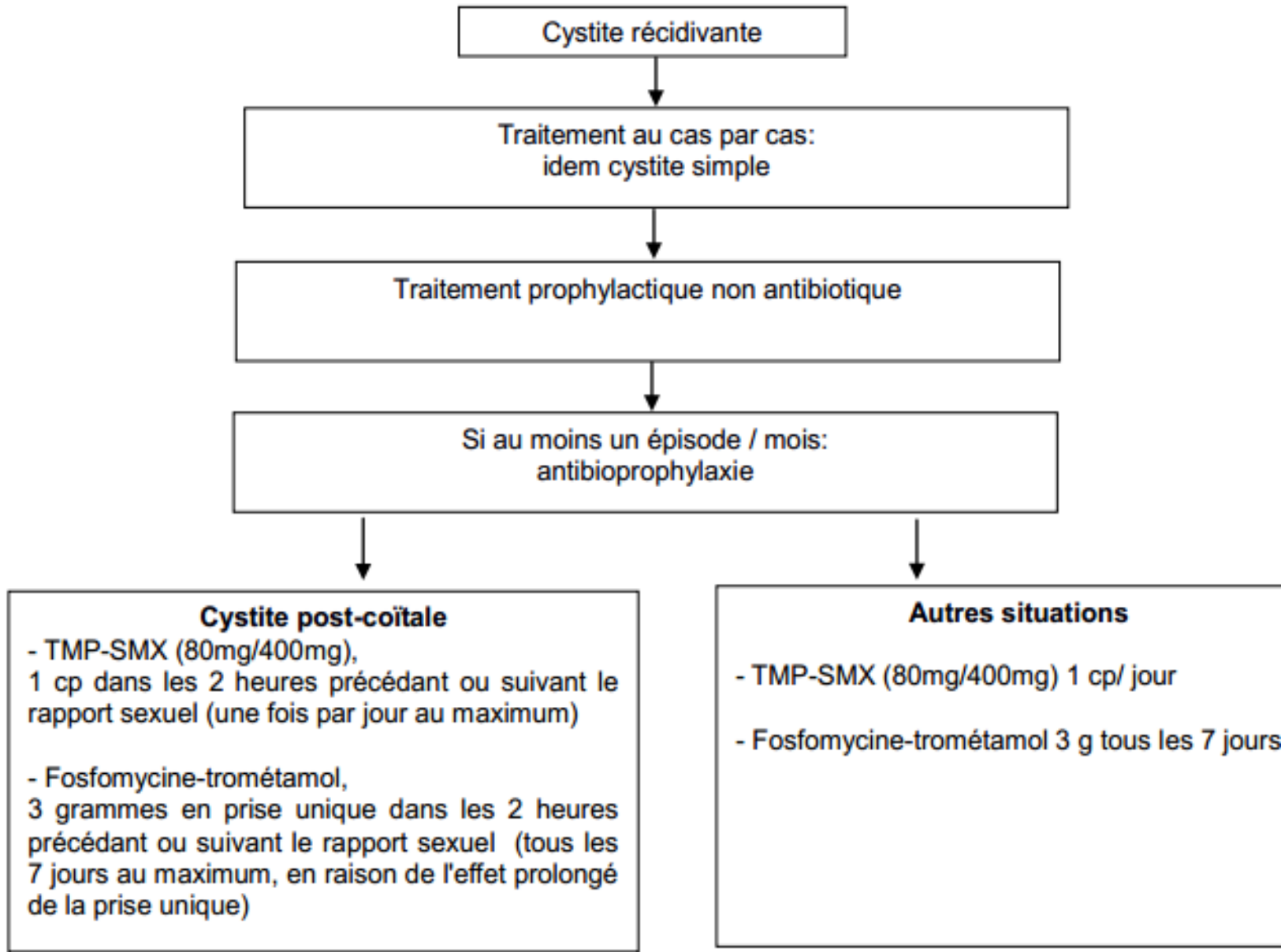
- céfixime

- ou fluoroquinolone

**Adaptation à l'antibiogramme
systématique**


Durée totale : 7 jours
sauf fluoroquinolones : 5 jours

Cystite récidivante





Ce qui est nouveau

- La place du pivmécillinam
 - La position de la nitrofurantoïne
 - La position des fluoroquinolones en troisième intention pour des raisons écologiques et d'antibiorésistance
 - Les durées de traitement
- 



Pyélonéphrite aiguë non compliquée

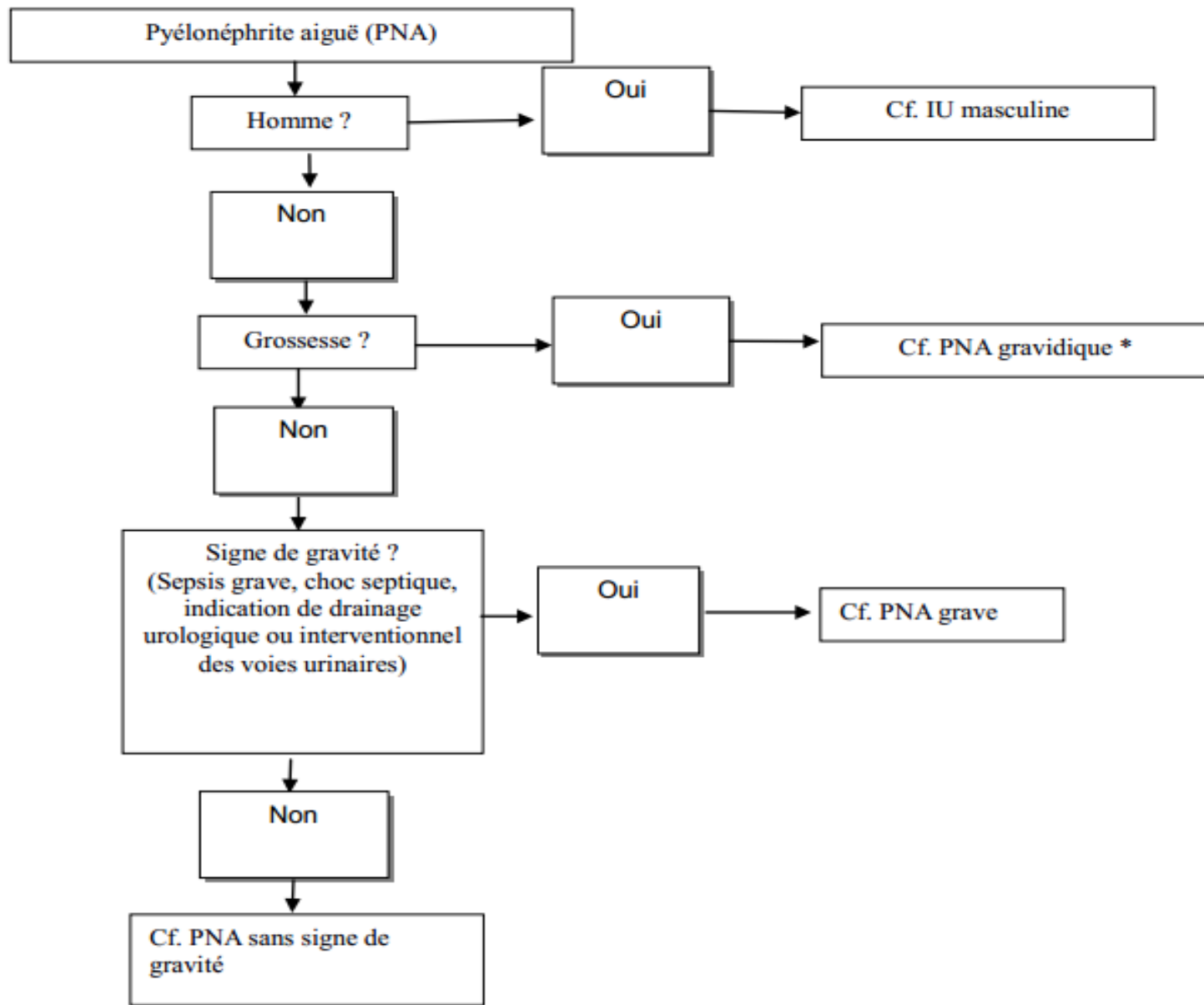
- BU et ECBU avec antibiogramme indispensable avant antibiothérapie:
- Pas d'indication à une biologie (NFS, CRP ou hémocultures ne changeant pas la PEC)
- Echographie seulement si hyperalgique, pas indiquée pour un 1^{er} épisode de PNA -> si évolution défavorable à 72h: uroscanner



PNA à risque de complication, sans gravité

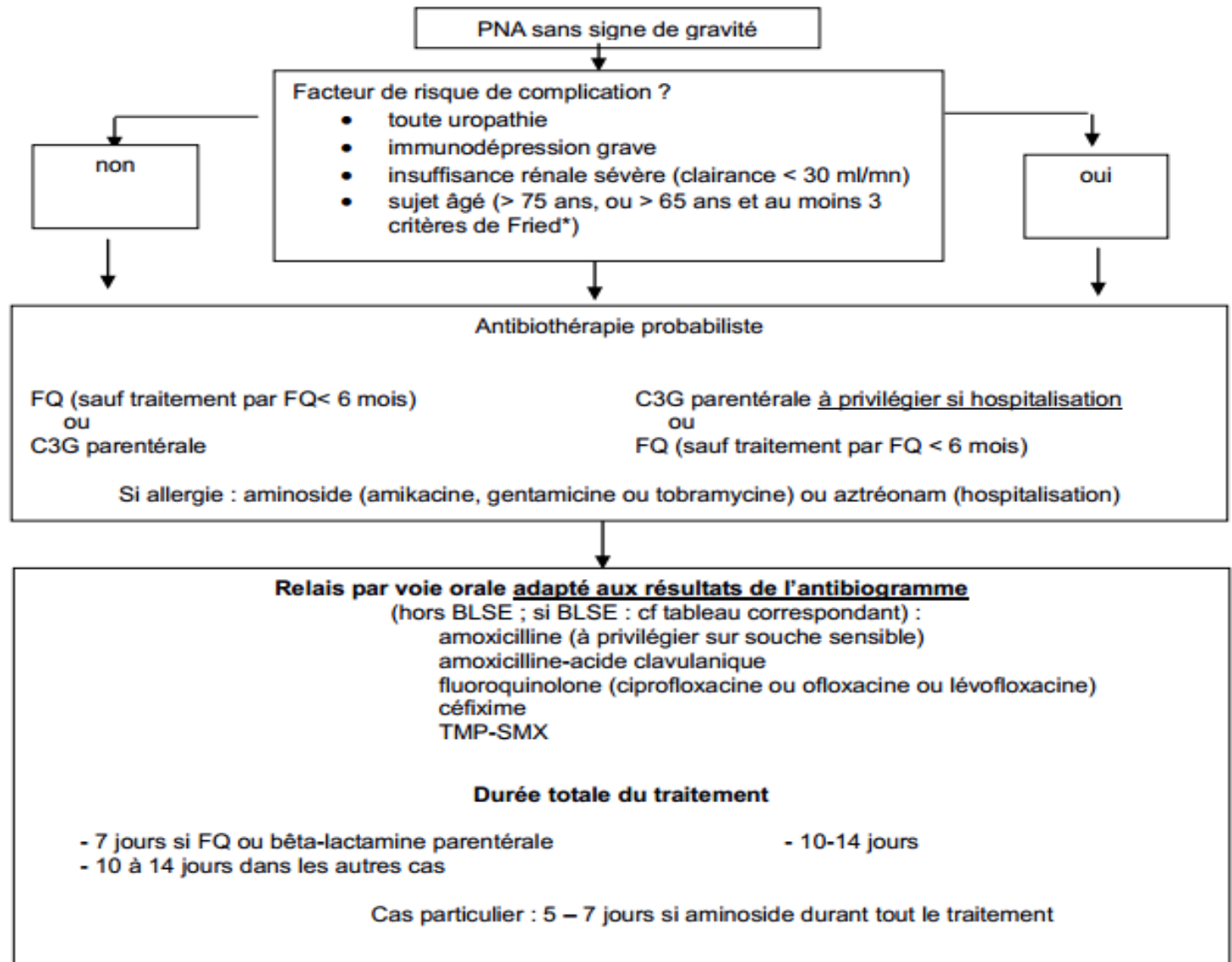
- Explorations: BU + ECBU avec antibiogramme, NFS CRP, urée, créatinine
- Uroscanner au plus tard dans les 72h.
- Traitement: C3G de préférence, sinon fluoroquinolones, si allergie, aminoside en monothérapie, idem PNA simple pour BLSE
- Durée 10-14 jours
- Pas d'ECBU de contrôle recommandé

Algorithme 1 : Stratégie générale devant une pyélonéphrite aiguë



* Recommandations à venir

Algorithme 2 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité



PNA grave

Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine
 - si allergie : aztréonam + amikacine
- si [sepsis grave ou geste urologique] ET [antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois]
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
- Si choc septique ET [IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois, ou antibiothérapie par péni + inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolones dans les 6 mois, ou voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, ou hospitalisation < 3 mois, ou vie en long séjour]
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

Relai adapté aux résultats de l'antibiogramme

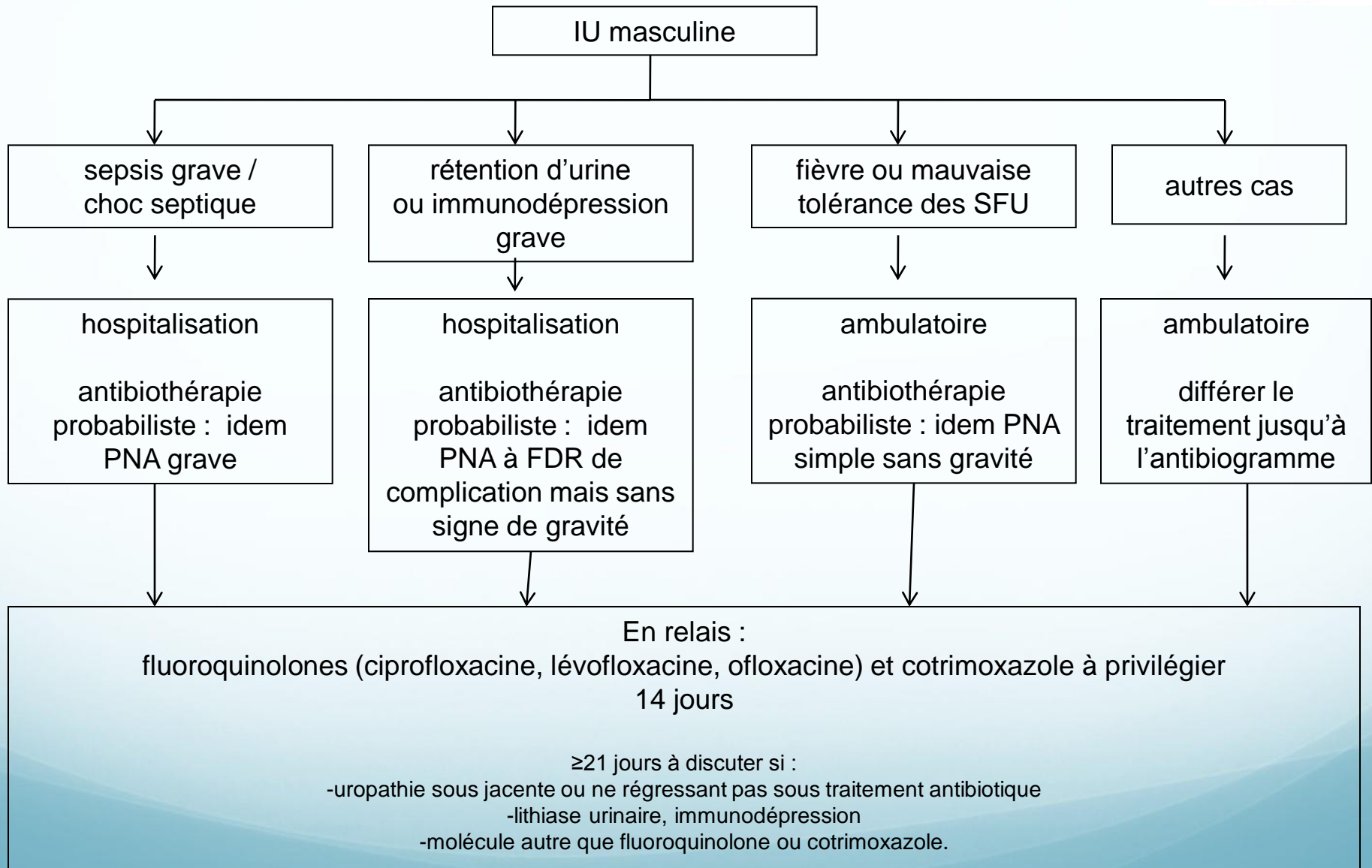
- Arrêt carbapénème dès que possible
- Poursuite en parentéral si critère de sévérité persistant
- Puis relai oral : idem PNA sans signe de gravité

Durée totale de traitement : 10 à 14 jours

Ce qui est nouveau

- privilégier les C3G vis-à-vis des fluoroquinolones pour les PNA à risque de complication sans signe de gravité relevant d'une hospitalisation initiale (PNA simple).
- le retrait des fluoroquinolones en traitement probabiliste de la PNA grave
- la distinction entre le choc septique et les autres signes de gravité
- les recommandations spécifiques de traitement en cas de PNA grave à EBLSE
- le positionnement des carbapénèmes selon la gravité et le risque d'EBLSE
- l'absence d'ECBU de contrôle systématique

IU masculine



IU masculines documentées à *E. coli* producteurs de BLSE



Antibiogramme Choix préférentiel ^a (en l'absence d'allergie ou d'autre contre-indication)

FQ-S ^b FQ

FQ-R & Cotrimoxazole-S Cotrimoxazole

FQ-R & Cotrimoxazole-R 1^{er} choix :

Durée du traitement :
à décompter à partir de
l'administration d'au
moins une molécule
active *in vitro*

	ou	pipéra-tazo	si S et CMI ≤ 8 ^d
	ou	céfotaxime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	ceftriaxone	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	ceftazidime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	céfépime	si S et CMI ≤ 1 ^d

2^{ème} choix :

	ou	céfoxitine	si S et <i>E. coli</i> ^e
		aminoside	si S ^f

3^{ème} choix : (en l'absence d'alternative)

	ertapénème	si S
--	------------	------

^a en cas d'évolution non favorable au moment de la documentation : si possible ajout d'un aminoside jusqu'à contrôle

^b usage prudent des FQ pour les souches Nal-R FQ-S, en particulier si abcès, lithiase ou corps étranger

^c situation rare ; utiliser d'abord IV ; à éviter pour les IU masculines

^d mesure de CMI (par bandelette et non automate) indispensable

^e céfoxitine mal validé sur les autres espèces d'entérobactéries (risque d'acquisition de résistance sous traitement)

^f gentamicine, tobramycine ou amikacine selon sensibilité ; surveillance étroite de la toxicité



Infections urinaires associées aux soins

- Antibiothérapie probabiliste **dans l'heure** qui suit le diagnostic de sepsis grave
- Antibiothérapie probabiliste **dans les 12 heures** qui suivent le diagnostic d'infection parenchymateuse (pyélonéphrite, prostatite, orchi-épididymite)
- Dans les autres situations, en l'absence de comorbidité favorisant les infections graves ou de situation à risque, **différer** l'antibiothérapie afin de l'adapter aux résultats de l'ECBU
- Réserver l'usage des aminosides en association aux cas où existent des signes initiaux de gravité ou en cas de risque de BMR
- Ne pas prescrire les aminosides plus de 72 heures lorsqu'ils sont prescrits en association

● Cystite postopératoire

- fosfomycine – trométamol, nitrofurantoïne, fluoroquinolone

● Pyélonéphrite

- piperacilline + tazobactam (intérêt du spectre sur *P. aeruginosa* et entérocoque)
- Ceftriaxone ou cefotaxime.
- Si allergie aux bêta-lactamines : aminosides
- EBLSE : ajout de l'amikacine.

● Prostatite

- Ceftriaxone ou cefotaxime,
- piperacilline + tazobactam.
- Si allergie aux bêta-lactamines : cotrimoxazole ou fluoroquinolone. Si facteurs de risque d'EBLSE: ajout de l'amikacine.

● En cas de sepsis grave ajouter l'amikacine.

Grossesse

- Nécessité de traitement antibiotique des colonisations gravidiques, éviter l'évolution vers une PNA
- Il est donc recommandé pour toute bactériurie monomicrobienne $\geq 10^5$ UFC/mL, y compris pour le streptocoque B.
- **Ce qui est nouveau dans le traitement de la colonisation gravidique :**
 - hiérarchie des choix antibiotiques privilégiant les molécules ayant le spectre le plus étroit, le moindre impact sur le microbiote intestinal et la meilleure tolérance materno-foetale
 - **amoxicilline**
 - **pivmecillinam**
 - **fosfomycine- trometamol**

Grossesse

➤ Cystite gravidique

- traitement antibiotique probabiliste : **fosfomycine-trometamol – pivmecillinam**

➤ PNA gravidique

- évaluation hospitalière initiale est conseillée
- En cas d'hospitalisation initiale, le retour à domicile est possible après 48-72 heures, sous réserve de disposer des résultats de l'ECBU, et d'une évolution favorable.
- La durée du traitement antibiotique d'une PNA gravidique est de 10-14 jours avec ECBU de contrôle doit être effectué, dans les 8 à 10 jours après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'a l'accouchement

Ce qui est nouveau

- la précision des critères d'hospitalisation
- le traitement différé des IU masculines pauci-symptomatiques.
- les recommandations spécifiques de traitement en cas d'IU masculine à EBLSE
- l'absence d'ECBU de contrôle systématique
- Les durées de traitements de plus en plus courtes
- les recommandations d'explorations urologiques complémentaires:
 - 2^o épisode ou anomalie des voies urinaires suspectée faire échographie des voies urinaires avec quantification du résidu post-mictionnel, une consultation d'urologie
 - +/- débimétrie urinaire



Notion de colonisation



Sujets âgés

- Grande fréquence des colonisations urinaires et de contamination des flacons de prélèvements
- Attention aux signes extra urinaires (troubles cognitifs)
- Penser rechercher un foyer infectieux extra pulmonaire

Vessie neurologique

- Complexité du diagnostic clinique
- Aucun intérêt de la BU (leucocyturie)
- Ne pas changer la sonde pour réaliser l'ECBU
- Seuil de 10⁵ ufc/ml pour la bactériurie
- Changement de la sonde 24 heures après le début de l'antibiothérapie



➤ **Ne pas traiter les colonisations urinaires en dehors de**

- la grossesse
- la chirurgie urologique

➤ **Ne pas traiter chez :**

- L'immunodéprimé
- Avant arthroplastie de hanche ou de genou ou chirurgie cardio vasculaire
- Avant ablation de sondes
- Chez les patients porteurs de sonde en réanimation



En somme

- **Garder une analyse clinique**
- **Notion d'analyse de terrain :**
 - facteur de risque de complication +/- de gravité
 - facteur de risque EBLSE
 - particularités chez l'homme et la personne âgée
- **Infections associées aux soins**
- **Notion bactériologie et d'écologie locale**