

Consensus de Prise en Charge des
Infections Urinaires Communautaires
SPILF 2014-15
Intérêts et Limites, pour quels Résultats ?

Dr Stéphane CHADAPAUD
CH de Hyères

Actualisations récentes

- IU C : Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations initialement mises en ligne en mai 2014
- IU N : Actualisation en Avril 2015
- IU G : Actualisation en décembre 2015

Ces recommandations et leur argumentaire ont été établis en accord avec la méthodologie de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques [1]. Les grades A, B ou C sont attribués aux recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique des études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau infra). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations résultent d'un accord professionnel prenant en compte l'état des pratiques et les avis d'experts.

Quelques nouveautés – IU C

- Le terme IU à *risque de complication* remplace le terme d'IU *compliquée*
- Un concept : l'IU masculine
- Une nouvelle définition du sujet âgé (critères de Fried)
- Une information : « *Le diabète, même insulino-requérant, n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication* »

Identification de facteurs de risque de complications

- Homme
- Grossesse
- Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 mL/mn)
- Immunodépression sévère
- Sujets âgés
 - > 65 ans « fragile » :
 - > 3 critères de la classification de **Fried** :
 - perte de poids involontaire au cours de la dernière année • vitesse de marche lente • faible endurance • faiblesse/fatigue • activité physique réduite
 - > 75 ans (*sauf exception*)
- Le diabète n'est plus considéré comme un facteur de risque

Rationnel du choix de molécule

- Taux de résistance acceptable *en probabiliste* :
 - $\leq 20\%$ pour les cystites simples
 - $\leq 10\%$ pour les PNA et IU masculines
- Tolérance
- Impact écologique : notion de microbiote

	Impact sur le microbiote
Fosfocycine	Faible
Nitrofurantoine	Faible
Pivmecillinam	Faible
Amoxicilline-Ac Clavulanique	++
Cotrimoxazole	++
FQ	+++
C3G	+++

Epidémiologie et Résistances de *E. coli*

Situations cliniques justifiant *ou non* la prise en compte du risque d'infection à *E. coli* producteurs de BLSE

FDR BLSE	Situations cliniques			
	IU sans signe de gravité (simple ou à FDR de complication)	IU grave		
		Geste urologique	Sepsis grave	Choc septique
- ATCD colonisation / IU à EBLSE < 6 mois	non	oui	oui	oui
- Amox-clav ou C2G ou C3G ou FQ < 6 mois	non	non	non	oui
- voyage récent en zone d'endémie	non	non	non	oui
- Hospitalisation < 3 mois	non	non	non	oui
- Vie en long séjour	non	non	non	oui

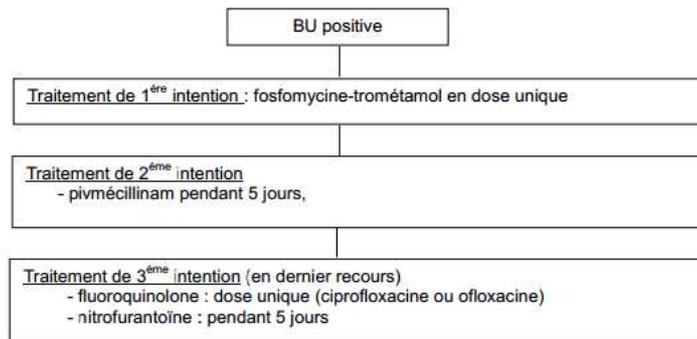
Facteurs de risque d'IU à BLSE

- Prise d'antibiotiques : En particulier, Penicillines+inhibiteurs, céphalosporines de 2eme ou 3eme génération, fluoroquinolones
 - Odd-ratio (OR) allant de **1,8 a 16**.
 - Le délai retenu s'étend de 2 mois a 1 an. Plus le délai retenu est court, plus les odd-ratio sont élevés.
- Voyage récent en zone d'endémie : critère décrit comme étant un facteur de risque indépendant dans certaines études
 - OR forts (**10-20**) en particulier en cas de voyage récent (≤ 6 semaines) ou en Inde.
- Hospitalisation dans les 3 mois : OR de **2,63 a 8,95**
- Structure de long séjour : OR de **2,4 a 15,5**
- Présence d'une sonde à demeure : OR de **3,1 a 5,92**
- Autres facteurs de risques plus rarement identifiés :
 - sexe masculin (OR de **2,4 a 9,2**)
 - pathologie prostatique (OR de **9,6**)
 - IU récidivantes (OR de **3-4**)

Colonisation = Bactériurie asymptomatique

- Présence d'un micro-organisme dans les urines *sans manifestations cliniques associées*
- Pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte ($\geq 10^5$ UFC /ml)
- La leucocyturie n'intervient pas dans le diagnostic
- Pas de dépistage des colonisations urinaires :
 - Sauf grossesse (M4) et avant procédure urologique programmée

Cystite aigue simple



De vieilles molécules au gout du jour : *Fosfomycine Trometamol (FT)* et *Nitrofurantoïne (NF)*

- **Des points communs :**
 - Seule indication : la cystite aigue
 - Sensibilité E. Coli > 95%
 - Absence de résistance croisée avec d'autres antibiotiques
 - Efficacité clinique ~ 85%
- **Quelques divergences :**
 - Spectres d'activité : NF efficace sur *staphylococcus saprophyticus* (# FT)
 - Effets secondaires :
 - FT : ~ aucun
 - NF : Le risque de pneumopathie interstitielle : rarissime et réversible (sauf tt prolonge)

Cystite aigue simple – Ce qui est nouveau !

- La place du Pivmécillinam : SELEXID®
- Nitrofurantoïne en 3^{ème} intention pour des raisons de rare toxicité (Nitrofurantoïne : Contre-Indication si Cl. créatinine < 40ml/min).
- Fluoroquinolones en 3^{ème} intention pour des raisons écologiques.
- Les propositions thérapeutiques en cas de cystite simple documentée à E. BLSE, après échec d'un traitement probabiliste :
 - Amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 a 7 jours.
 - Triméthoprime (TMP) pendant 3 jours.
 - Triméthoprime-sulfamethoxazole (TMP-SMX) pendant 3 jours

Pivmécillinam

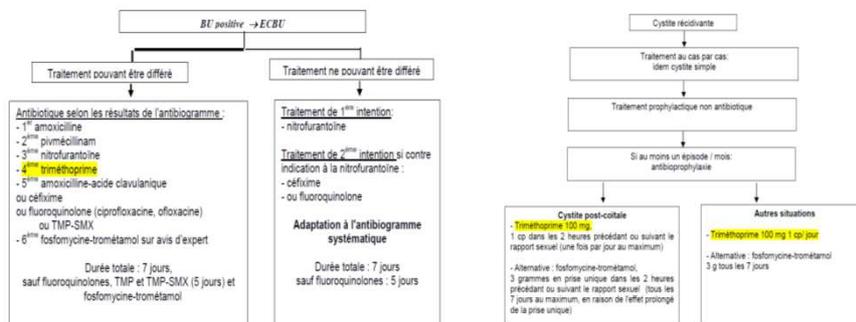
- Voie orale
- Forte concentration dans les urines
- Bonne tolérance
- Stabilité vis-à-vis de certaines β -lactamases (en particulier CTX-M) : *Cystite simples* à E. BLSE
- Risque moins important de voir apparaître une résistance / autres molécules
- Effet minime sur le microbiote fécal et vaginal
- Mais non indiqué en TT de 3 jours !

Triméthoprim

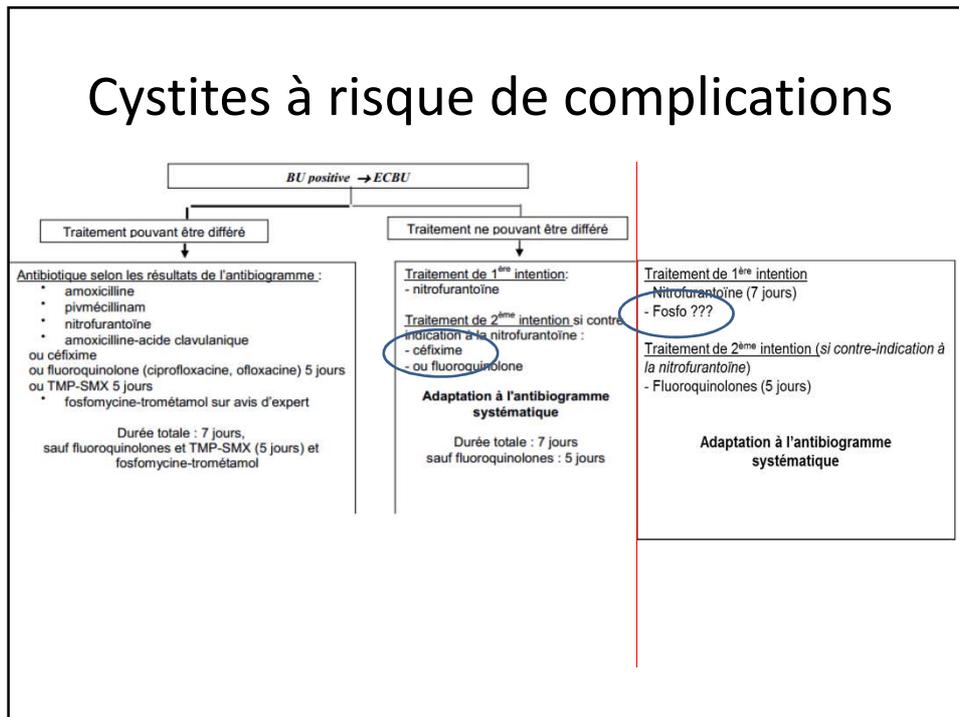
- Les taux de résistance de *E. coli* au TMP et à TMP-SMX, sont actuellement identiques
- Moindre toxicité de TMP / TMP-SMX
- **Mais :**
 - Résistances :
 - de 12 à 18% pour cystite simple
 - 20-25% dans les autres IU communautaires
 - Microbiote :
 - Augmentation de la résistance au TMP des souches urinaires de *E. coli* chez les patientes exposées préalablement à la molécule, corrélée au nombre de cures
 - Efficacité :
 - Les données d'efficacité sont insuffisantes dans les pyélonéphrites et les infections urinaires masculines

Triméthoprim (Delprim®)

- AMM en cours de révision
- TT de la cystite à souche sensible : 5 jours



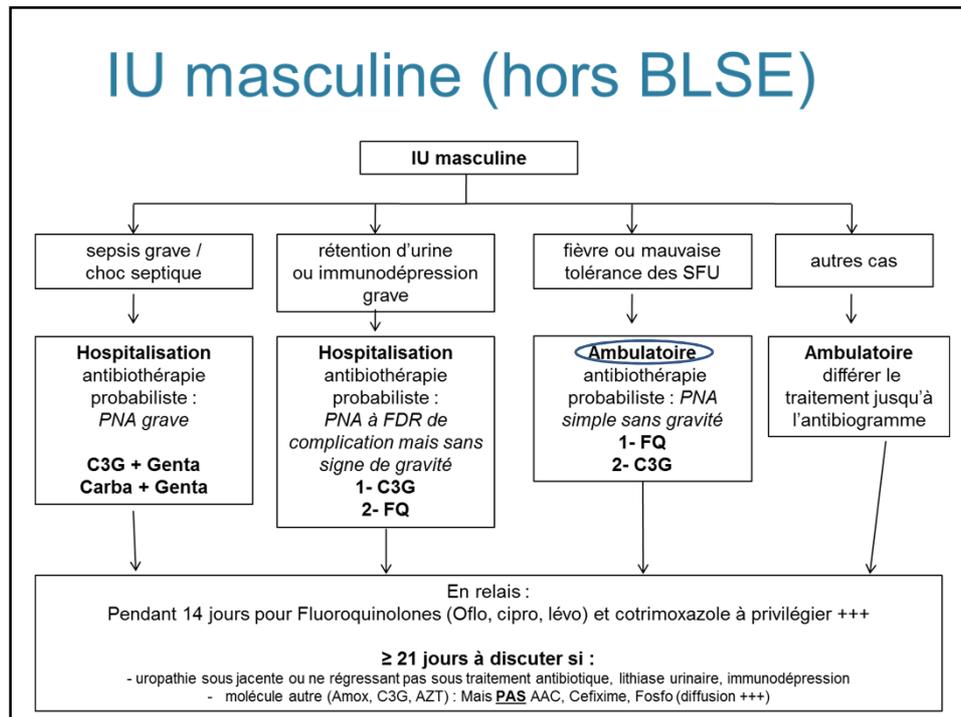
Cystites à risque de complications



IU Masculine : ce qui est nouveau !

- Le traitement différé des IU masculines pauci-symptomatiques.
- La précision des critères d'hospitalisation
- Les recommandations spécifiques de traitement en cas d'IU masculine à E. BLSE
- L'absence d'ECBU de contrôle systématique
- 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

IU masculine (hors BLSE)



PNA ou IU 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 ³

IU C

- **Ecologie** : « *Quelle que soit la présentation clinique, E. coli est la bactérie la plus fréquemment rencontrée (70-95%)* »

- **Fluoroquinolones** :

- La résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones a augmenté (3% à 25% actuellement) selon la présentation clinique et le terrain.
- La notion de **microbiote intestinal** rend obligatoire une **stratégie d'épargne** : « *Prescription d'une quinolone dans les 6 mois précédents* »
- Pour les souches résistantes aux quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine), et sensibles aux fluoroquinolones, *une alternative à cette classe doit être si possible recherchée compte tenu du risque d'émergence de mutants résistants de haut niveau.*
- Pour les souches sensibles aux fluoroquinolones, il n'existe pas de données microbiologiques, en terme d'efficacité ou de pression de sélection, pour prôner une molécule plutôt qu'une autre parmi ciprofloxacin, lévofloxacin ou ofloxacin...

Prise en compte (ou pas !) du risque BLSE en probabiliste

- **NON** :
 - IU sans signe de gravité
- **OUI** :
 - IU graves, IU avec choc septique
 - ATCD de colonisation urinaire ou IU à E. BLSE dans les 6 mois précédents
 - Antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de 2eme ou 3eme génération, ou Fluoroquinolones 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

Alternatives aux carbapénèmes en cas de BLSE

- **AAC** : Depuis 2014, modulation des concentrations critiques selon le tableau clinique
 - pour les **cystites** exclusivement, la souche sera rendue S si CMI \leq 32mg/L ;
 - pour les **autres infections**, la concentration critique est de 8 mg/L
- **Méta analyse – 21 études – 1584 patients** (*Vardakas KZ. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2012 Dec;67(12):2793–803*)
 - Critère de jugement : RR décès avec un traitement par carbapénème / aux deux alternatives (BL/IBL, autre antibiotique).
 - Pas de différence significative de mortalité entre traitement par carbapénème et traitement par BL/IBL, que ce soit :
 - En traitement probabiliste (risque relatif = 0,91 [IC 95% 0,66-1,25]) ou
 - Documenté (RR = 0,52 [IC95% 0,23-1,13])
- **Bien ! Mais compliqué et informations des et aux cliniciens ????**

Alternatives aux carbapénèmes en cas de BLSE

- **G3G** :
 - Possibilité d'utiliser les quatre molécules pour l'antibiothérapie des infections documentées à EBLSE, sous réserve d'une sensibilité documentée par une CMI inférieure ou égale à 1 mg/L
- **Témocilline** :
 - Pyélonéphrites documentées à entérobactérie BLSE.
 - Non indiquée en traitement probabiliste.
 - 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% avec un seuil de sensibilité à 8 mg/l.
- **Céfoxitine** :
 - Attention quelques échecs avec *K. pneumoniae* par imperméabilité – moins avec *E. coli*
 - TT des infections à *E. coli* producteur de BLSE en cas de souche documentée comme sensible : si CMI \leq 8 mg/L : EUCAST < 2013 !!
- **Aminosides** :
 - En France, 90 % des *E. coli* producteurs de BLSE sont sensibles à l'amikacine, et environ 65 % à la gentamicine

Résultats attendus

- Rester efficace !
 - (Ré)actualisation nécessaire des données de résistance
 - Indication restrictive des FQ, mais pas dans le choix de molécule
 - Utilisation nouvelle ... d'anciennes molécules
- Tout en tendant vers l'épargne de certaines familles !
 - FQ
 - C3G
 - Carbapénèmes
- Réduction des examens
 - Ex : pas d'ECBU de contrôle en cas d'évolution favorable

Au final

- IU Masculine chronique : la grande oubliée ...
- Rendu des CMI ?
- Nécessaire homogénéisation et simplification des protocoles ++
 - Au-delà des familles d'ATB, le choix de molécules (FQ, C3G) +++
 - Cystites récidivantes :
 - ATB au long cours ?, séquentielles ???
 - Règles hygiéno-diététiques non validées, mais traditionnelles ...
- Maintien de la surveillance épidémiologique : résistances ++