

6^{ème} Journée Régionale d'Infectiologie
Nancy, Samedi 8 Octobre 2011

**Faut il repenser le traitement
des Infections Urinaires ?**

Pr Ch RABAUD

Pourquoi cette question ???



Février 2007

**DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS
URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES
DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT**

**DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS
URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES
CHEZ L'ADULTE**

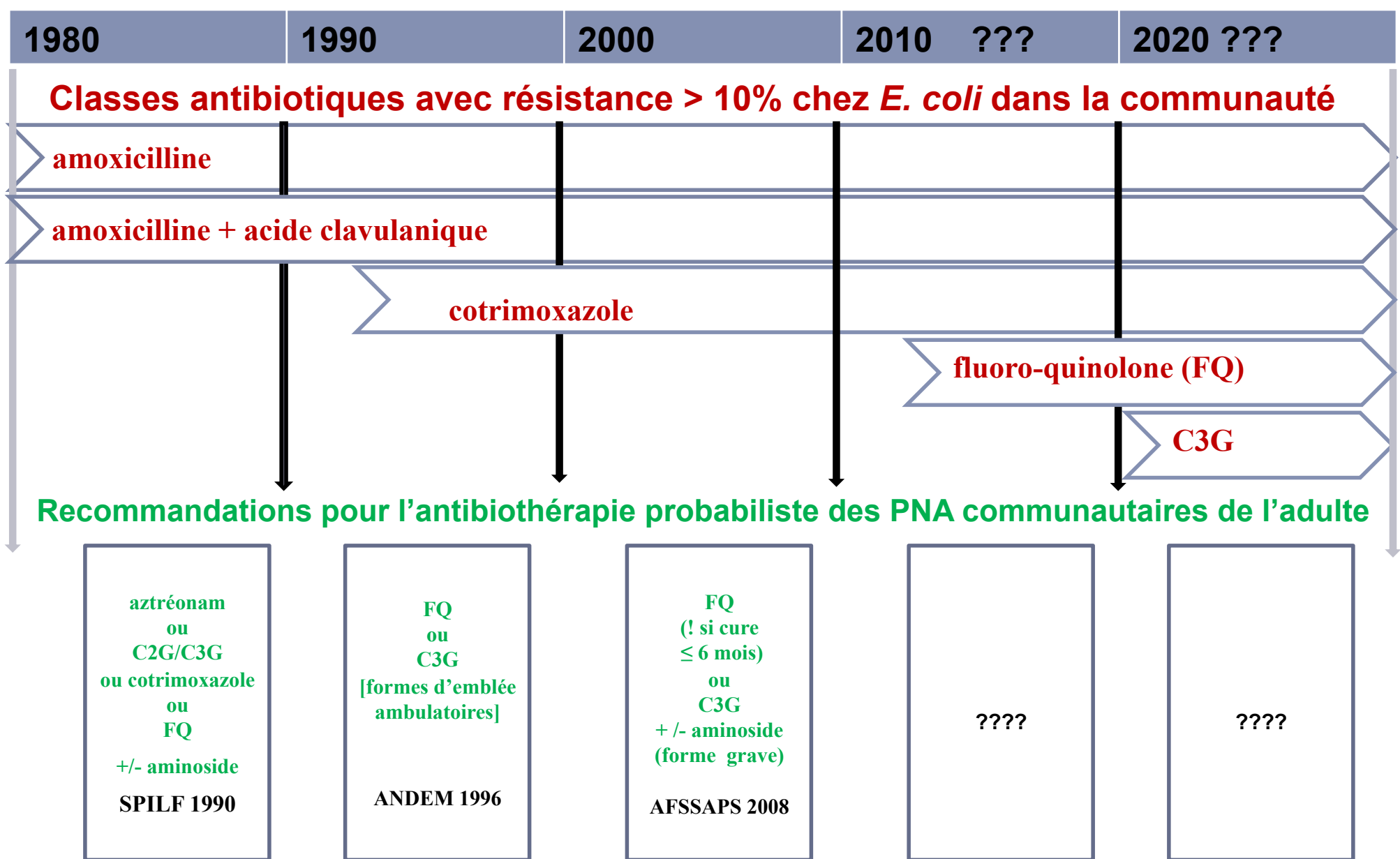
**3^{ème} Journée Régionale
d'Infectiologie
Pr F. CARON
Nancy, le 18 10 2008**

Faut il prendre en compte les
évolutions écologiques !!!

Dès à présent ?

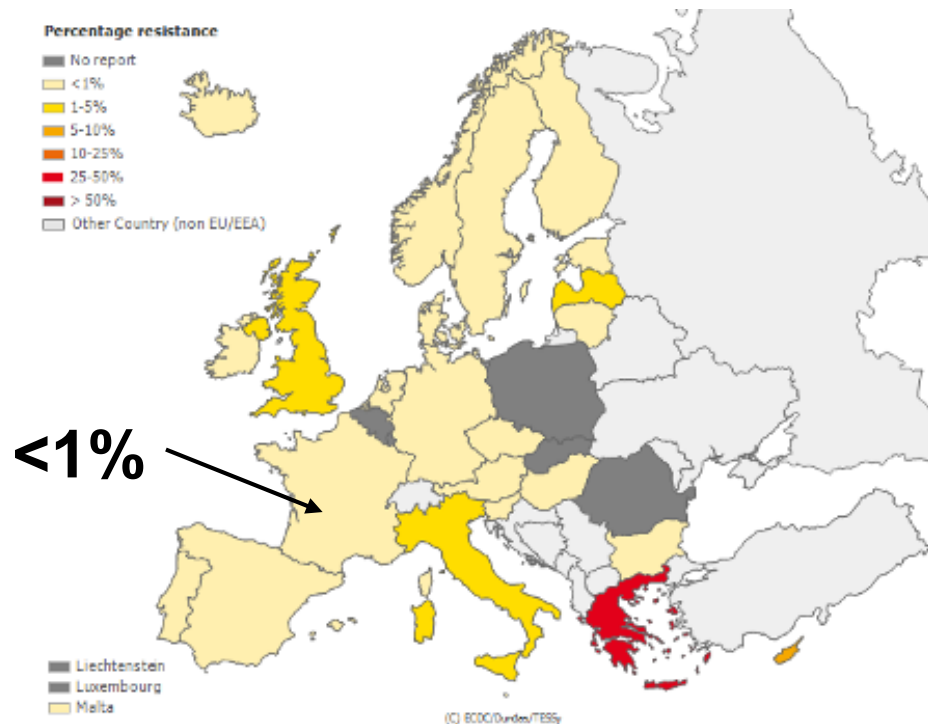
Comment ?

Evolution en France de l'antibiorésistance chez *E. coli* et des options pour l'antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës



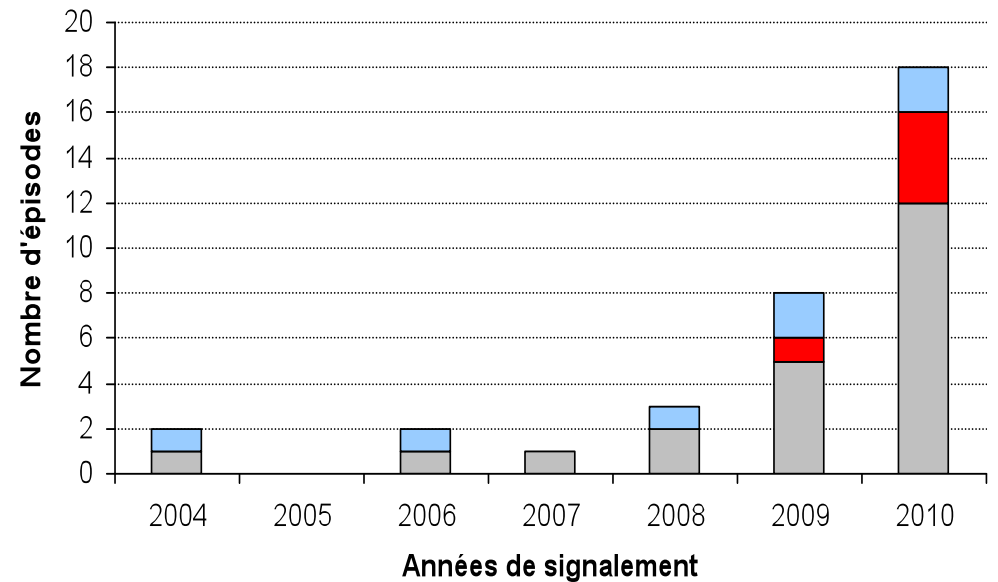
Enterobactéries résistantes aux carbapénèmes

% d'isolats de *K. pneumoniae* résistants
aux carbapénèmes, 2008



Source : European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). <http://www.rivm.nl/earss/>

Episodes à enterobactéries productrices de carbapénémases signalés en France de 2004 - 2010



■ *K. pneumoniae* ■ *E. coli* ■ autres entérobactéries

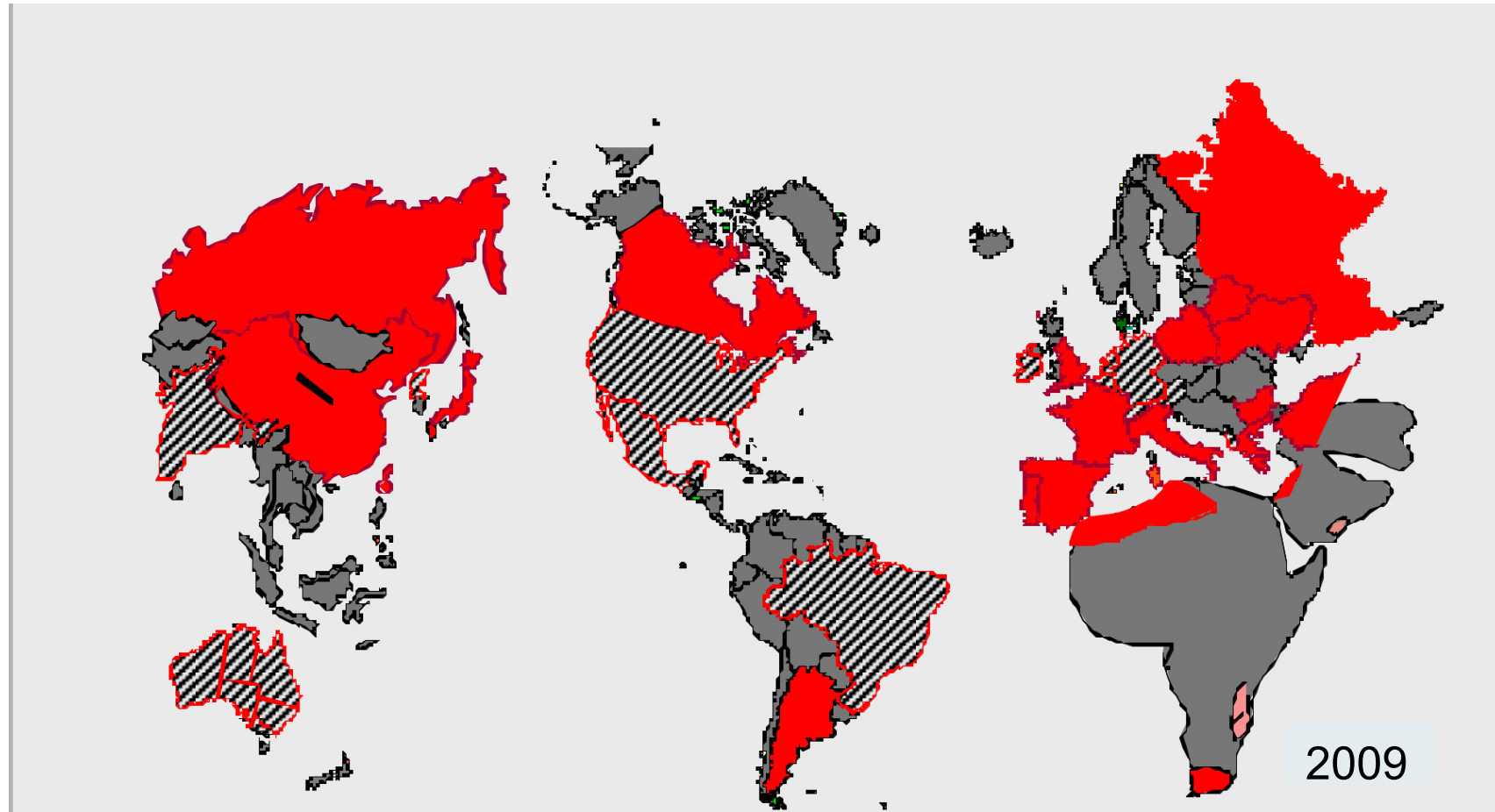
(Bilan au 16.11.2010)

2006 : 26

2007 : 27

Source : InVS, signalement des infections nosocomiales.

Entérobactéries BLSE dans le monde



 Endémique  Sporadique

Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination; Rapport du HCSP. Février 2010.
Adapté de R. Canton and T.M. Coque Curr Opin Microbiol. Oct. 2006

EBLSE dans le monde

- Voyageurs Suédois hors Europe du Nord :
 - écouvillonnage rectal avant le départ et au retour (Nov 2007-2008)
 - Durée moyenne de séjour : 2 semaines (étendue : 1 à 26 semaines)
 - 24 / 100 voyageurs colonisés par *E.coli* BLSE pendant le voyage
 - CTX-M-15 (13), TEM (11), SHV (3)

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates	
Africa	25	1 (4)	
Asia (India excluded)	31	10 (32)	→ 5/10 : CTX-M14
Central America	6	0 (0)	
India	8	7 (88)	→ 7/7 : CTX-M15
Middle East	14	4 (29)	→ 2/4 : CTX-M15
North America	2	0 (0)	
South America	1	0 (0)	2/4 : CTX-M 9
Southern Europe	16	2 (13)	

^a The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ($P < 0.001$). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.



6 milliards d'humains = $6 \cdot 10^9$

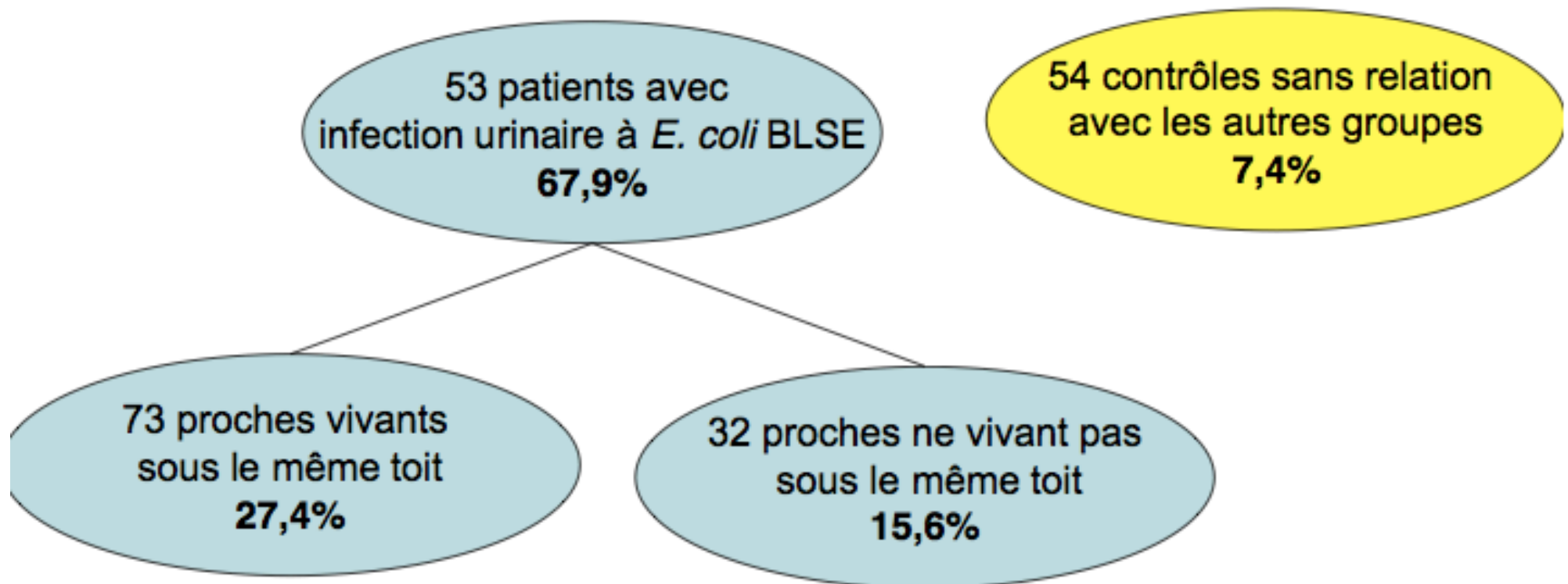
10^8 *E. coli* /g de selles

10^{10} *E. coli* par excréta journalier

$\cong 10^{20}$ *E. coli* excrétés / jour

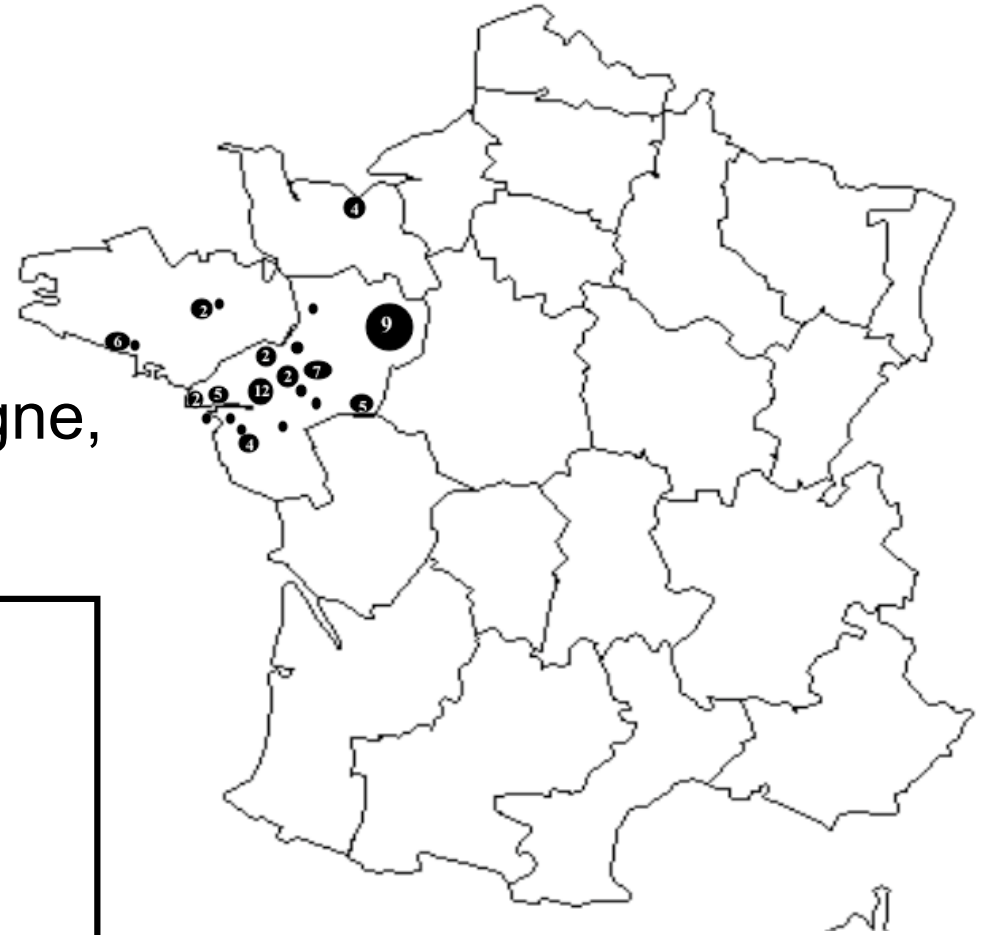


Portage faecal de *E. coli* BLSE



Réseau MEDQUAL

- 37 LABM
- Région
 - Pays de Loire, Bretagne, Basse Normandie



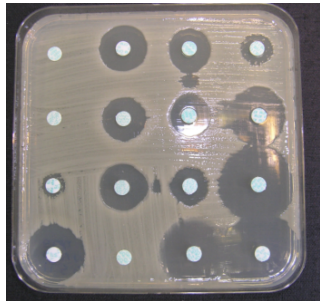
En 2009

Plus de 25 000 *E. coli* testés
pour les C3G : 2,8% de
résistance

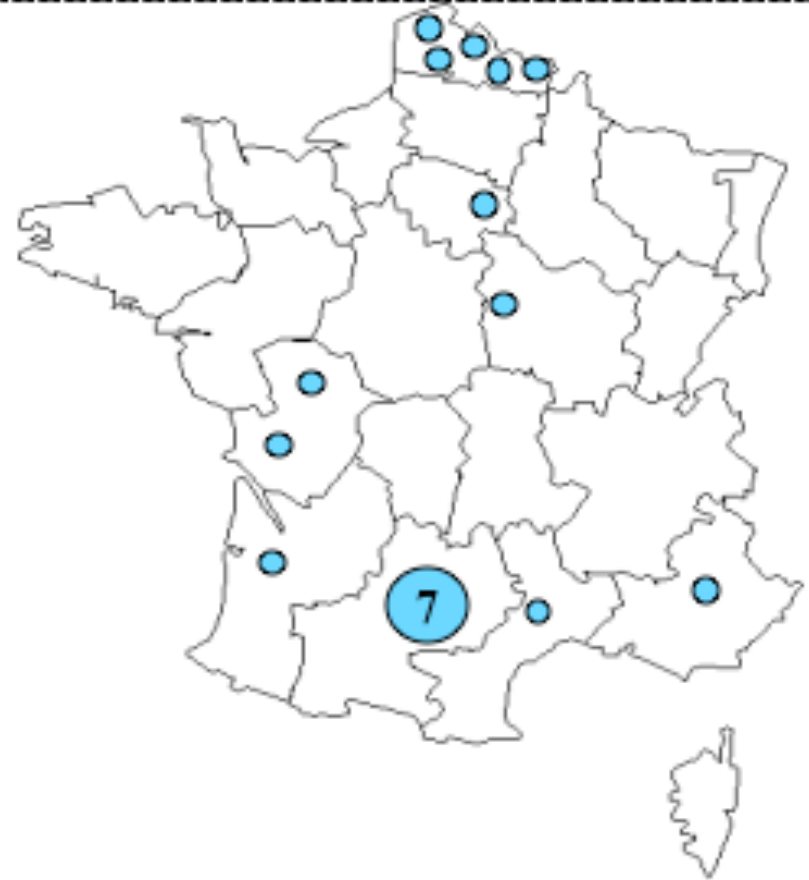
Dont 65% BLSE +

1,82% *E. coli* BLSE

Réseau AFORCOPI-BIO

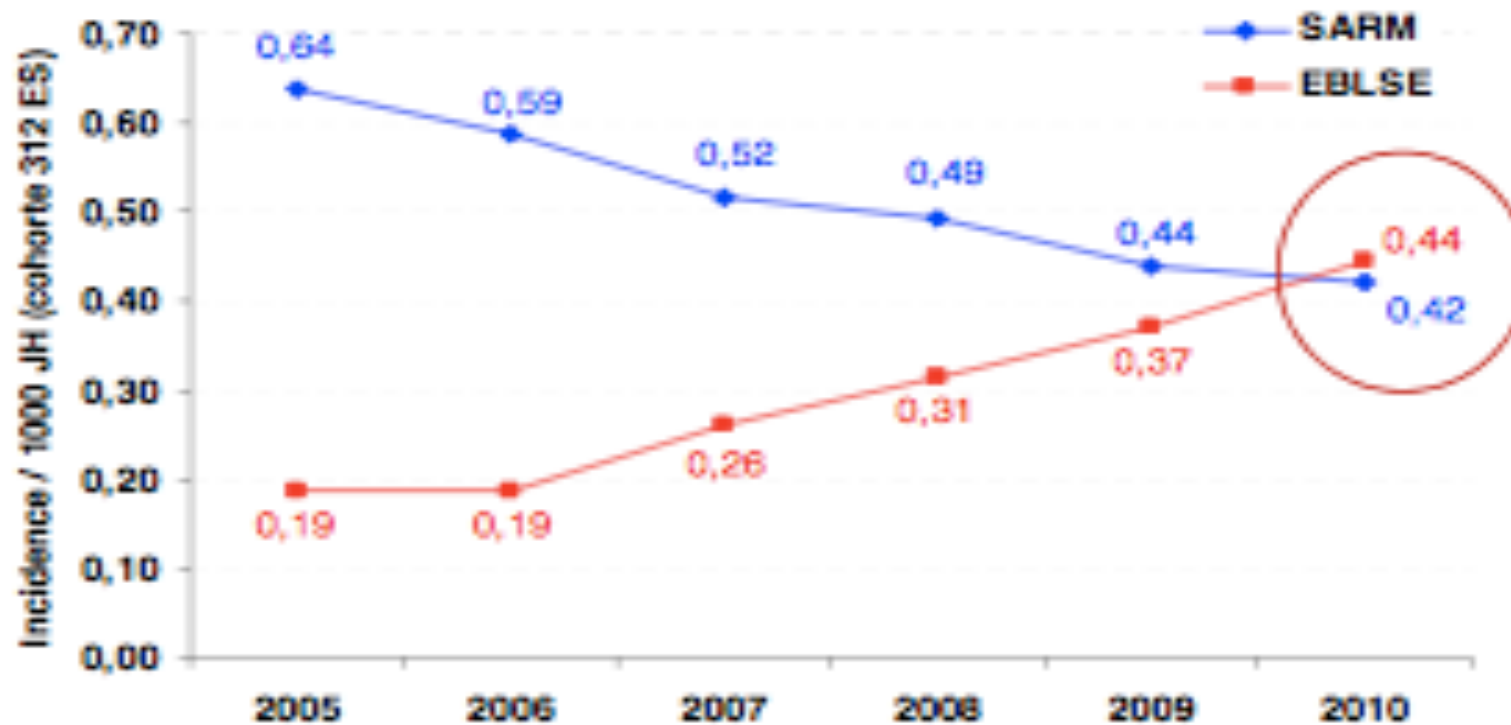


- 19 LABM, 8 régions
- *E. coli*



	2000	2007	2008	2009	2010
Prévalence des BLSE chez les souches d' <i>E.coli</i> incluses dans l'étude.	0%	1%	0,98 %	1,83 %	2,34 %

BMR-Raisin : Surveillance des bactéries multirésistantes (2)



Cohorte de 312 ES participants 2005 - 2010



En communautaire : multiplication de la prévalence par 10 entre 2006 et 2011
chez des personnes en bonne santé à Paris : 0,6 % à 6,1 %

SARM* et Colibacilles BLSE**

État des lieux et perspectives dans le cadre du Plan national
pour préserver l'efficacité des antibiotiques

Colloque organisé par le Ministère de la Santé et des Sports
Direction générale de la santé

Morbi-mortalité liées aux infections à Colibacilles BLSE

Professeur Christian Rabaud

EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY

A European Health Initiative 

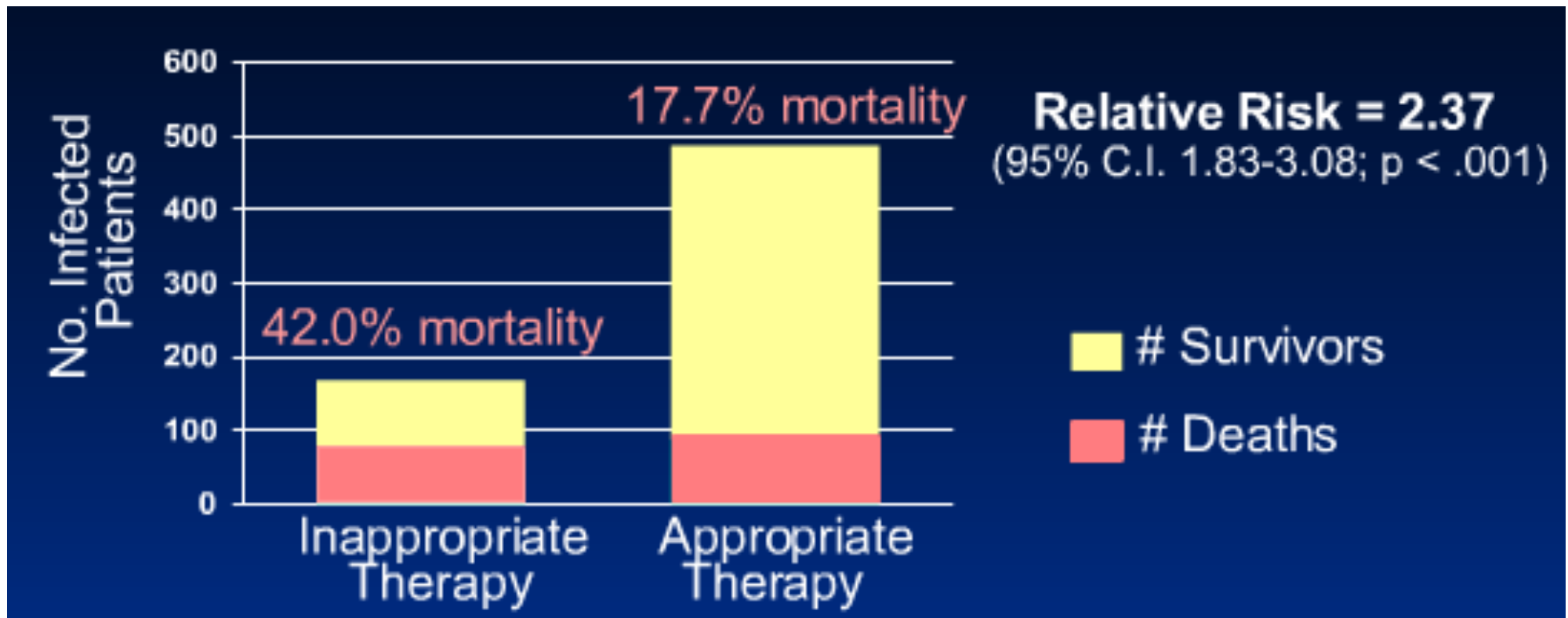


Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

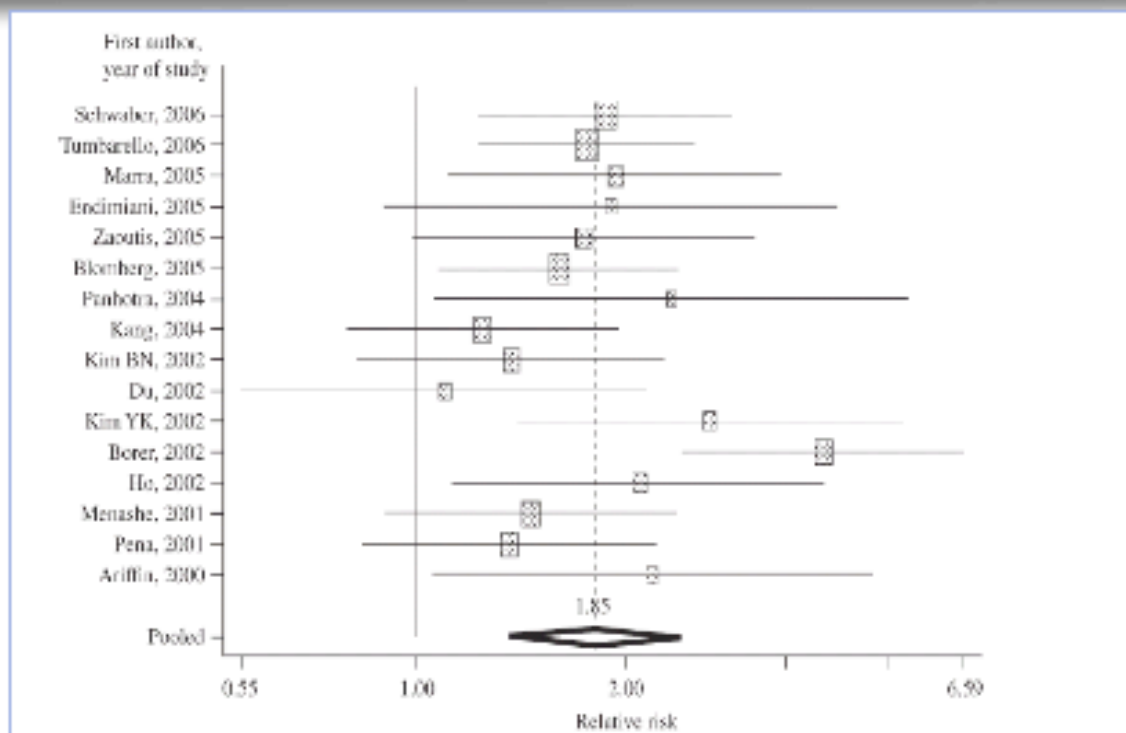
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DES SPORTS

Impact des résistances bactériennes en clinique

- Ce qui tue les patients, c'est le retard à la mise en route d'un traitement adapté
- Résistance = effet secondaire, obligatoire, intolérable si pas prescrit à bon escient



Meta-analysis: ESBL bloodstream infections and mortality; Mortality ESBL: (34%) vs. Non-ESBL: (20%)



(Schwaber and Carmeli, JAC, 2007)

ESBL: n= 519
Non-ESBL: n=1091

Relative Risk: 1,85
(95% CI 1,39-2,47)

Potential causes of excess mortality in ESBL infections:

- Selection bias (i.e. risk-factors for ESBL are also risk-factors for mortality)
- ESBL is associated with virulence genes
- Delay in effective therapy

Peña C, et al ; J Hosp Infect. 2008; 2: 116-22

Etude rétrospective cas-témoin - Janvier 1996 –
Décembre 2003

100 pts avec infection à *E coli* BLSE vs pts avec infection
à *E coli* non BLSE ; appariement sur site de l'infection et
date de PEC.

Traitement initial "inapproprié" (44% vs 15%; $P < 0.01$)

Mortalité précoce (16% vs 6%; $P = 0.02$)

Mortalité globale (25% vs 11%; $P = 0.01$)

Analyse multivariée : le fait que le site infectieux soit
urinaire apparait comme un facteur de moindre mortalité
[OR = 0.1 [0.03-0.7]; $P = 0.01$] (cf. Rodríguez-Baño J et al
CID 2006)

EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY

A European Health Initiative



MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DES SPORTS

CONCLUSION

- Une morbidité et des coûts de prise en charge accrus
- Une sur-mortalité imputable non clairement démontrée
- Mais une incitation à l'escalade thérapeutique – y compris en probabiliste !!!

FAIT LE LIT DES RESISTANCES A VENIR
ET CONSTITUE DONC UNE ETAPE A NE PAS FRANCHIR
DANS L'EVOLUTION
VERS DES SITUATIONS D'IMPASSE THERAPEUTIQUE

EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY

A European Health Initiative 



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DES SPORTS

Commission spécialisée Sécurité des patients :
infections nosocomiales et autres événements indésirables
liés aux soins et aux pratiques

Février 2010

RAPPORT

Recommandations
relatives aux mesures à mettre en œuvre
pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE
et lutter contre leur dissémination

Propositions rédigées dans l'optique de définir
un programme national de prévention

Terminologie : IU simple et compliquée

- **IU simples = sans FDR de complication :**
 - cystite et PNA de la femme jeune sans FDR
 - cystite et PNA de la **femme > 65 ans sans comorbidité**

- **IU compliquées = avec FDR de complication :**
 - cystite compliquée
 - PNA compliquée
 - prostatite.

IU compliquée = présence d'au moins un FDR pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe :

- **toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire :**
 - résidu, reflux
 - lithiase, tumeur, acte récent....
- **certaines situations pathologiques :**
 - diabète
 - immuno-dépression
 - insuffisance rénale
- **certaines terrains physiologiques :**
 - homme
 - grossesse
 - sujet âgé avec co-morbidité

Cystites simples : le référentiel 2008 reste bien adapté au risque BLSE



1^{ère} intention

Cystite simple



fosfomycine - trométamol

2^{ème} intention

fluoro-quinolone 1 ou 3 jours
ou
furanes 5 jours

Adaptation au
risque
E. coli BLSE :

+++

0 mais aucun
risque !

+++

Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review

17 séries in vitro (5057 souches)

	% sensibilité (CMI ≤ 64 mg/l)	
<i>E. coli</i> BLSE	96.8%	(1604/1657)
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	81.3%	(608/748)

Falagas, *et al* Lancet Infect Dis 2010;10:43-9
[Athènes / Boston]

80 cas cliniques à EBLSE rapportés :

- une série de 52 cystites
- une série de 26 cystites
- un cas de typhoïde (*S. typhi* MDR) :
 - . Japon 1982
 - . homme de 45 ans
 - . moxalactam (4 g/j) + fosfomycine (« 120 mg/j »)
 - après échecs de céfalotine+tobramycine, puis céfaléxine, puis cefmétrazole
 - . guérison clinique rapide et microbiologique
 - Kohbata *et al* JCM 1983;18:920-5
- un cas de salmonellose (*S. typhi murium* MDR) :
 - . Japon 2000
 - . nourrisson de 35 jours
 - . fosfomycine IV (SAI)
 - . guérison clinique et microbiologique
 - Nakaya *et al* EID 2003;9:255-7

Fosfomycine-trométamol 3g/j 1j & cystite à *E. coli* BLSE

- 122 cas d'*E. coli* communautaires BLSE de février 2002 à mai 2003
 - 95 patients avec co-morbidité ou IU récidivante ou infection liée aux soins
- 72 cystites (SAI)
- 28 traitements par fosfomycine - trométamol 1 j :
 - 3 g dose-unique
 - 28 patients
 - éradication clinique à 1 mois : 26/28 (93%)
 - pas de données d'éradication bactériologique

Rodriguez-Baño *et al*, Arch. Intern. Med. 2008;168:1897-902 [Espagne]

Fosfomycine-trométamol 3g/j 3j pour cystite à *E. coli* BLSE

- Turquie 2004-2006
- Traitement ouvert, non contrôlé
- Symptômes ; leucocyturie > 20/mm³ ; bactériémie ≥ 10³ ufc/mL

- 19 à 85 ans (moyenne : 55)
- 25 hommes ; 27 femmes

- 16 cystites simples	
- 33 cystites compliquées :	
SAD	7
chirurgie urologique récente	6
greffe rénale	5
diabète	5
cancer urologique	4
cancer autre	4
lithiase	3
hémi/quadruparésie	2

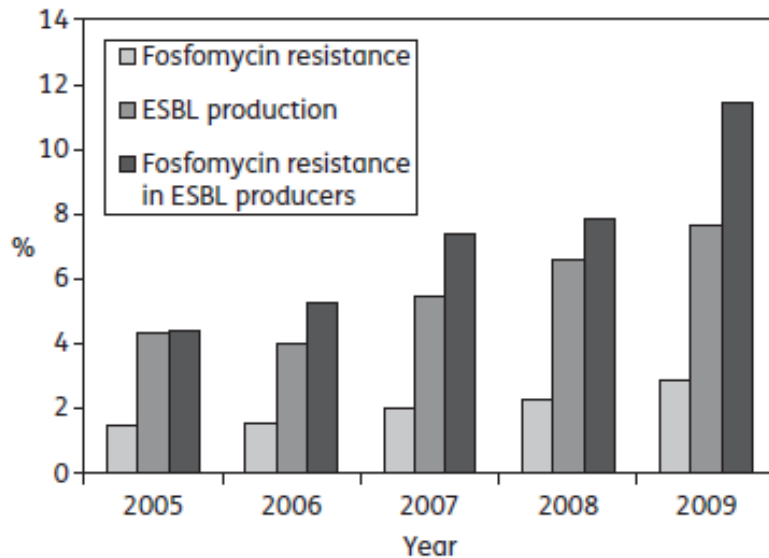
	Eradication (J10-12)	
	clinique	bactériologique
IU simple	16/16	12/16
IU compliquée	30/33	29/36
Total (79%)	46/49 (94%)	41/52

Pullukcu *et al*, Inter J Antimicrob Agents 2007;29:62-5 [Turquie]

Fosfomycine & *E. coli* BLSE en Espagne :

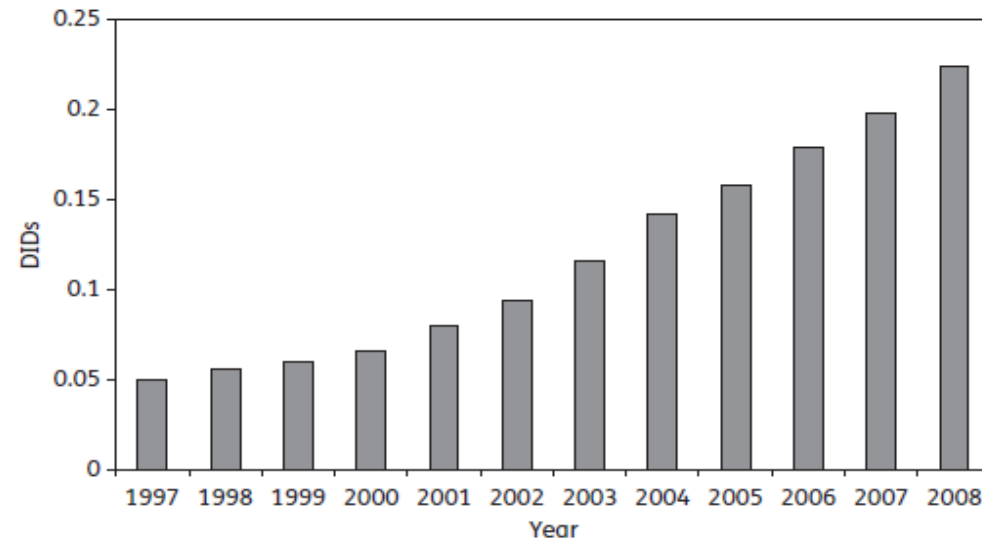
augmentation parallèle de la consommation et de la résistance

- 27 hôpitaux espagnols
- 231 isolats d'*E. coli* BLSE :
 - communautaires : 58%
 - urinaires : 79%
 - de sujets > 65 ans : 67%

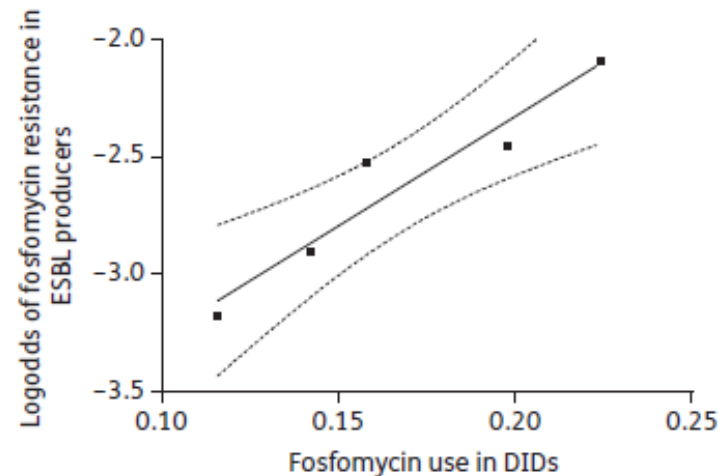


Résistance chez *E. coli*

DDJ en ville



Corrélation DDJ / résistance

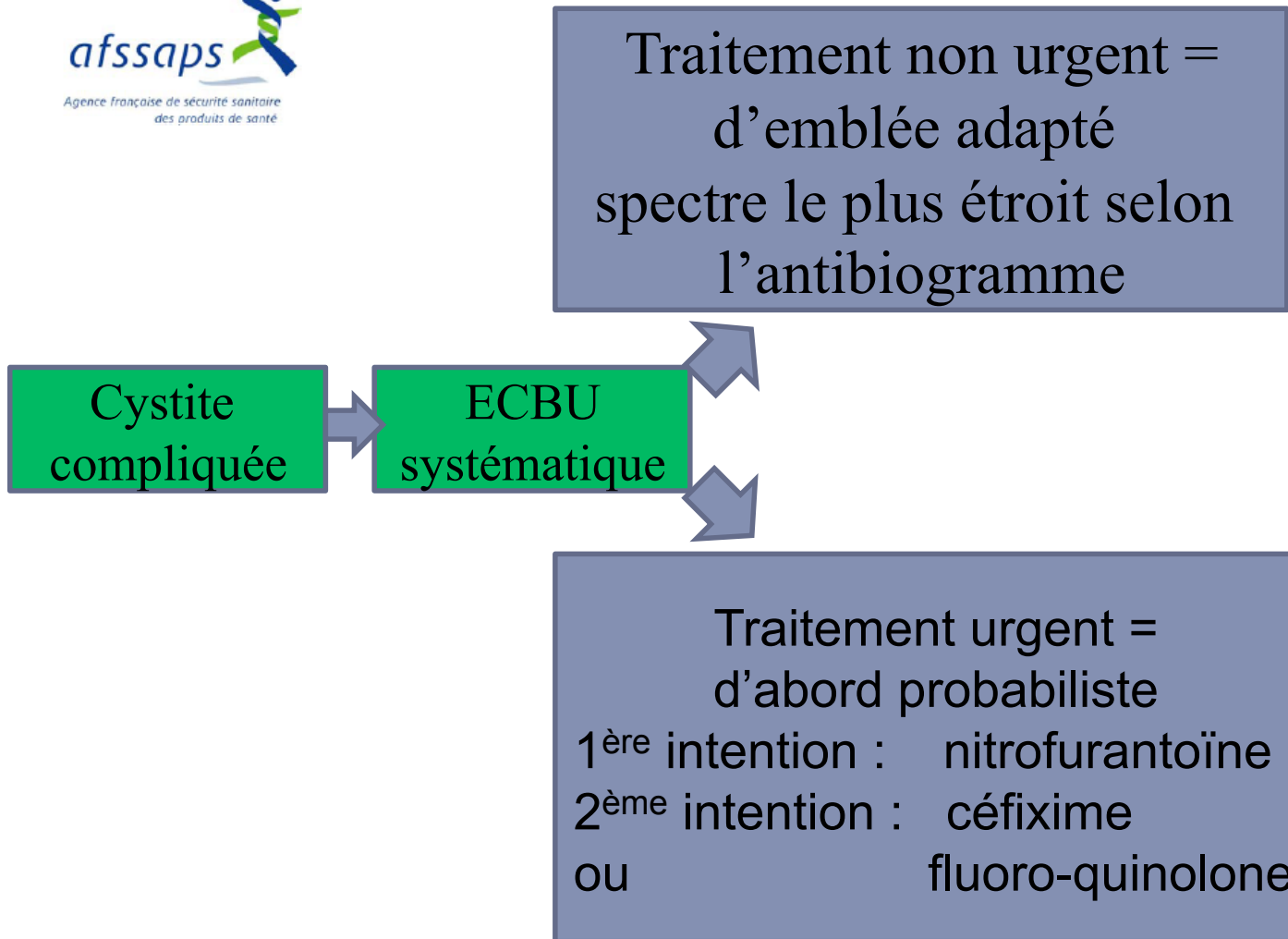


Nécessaire surveillance de la sensibilité à la fosfomycine !

Confirmé par Bautista V *et al*,
JAC 2010

Bactérie	% résistance FOS
<i>E. coli</i> BLSE	9,1%
<i>E. coli</i> CTX-M-14	5,6%
<i>E. coli</i> SHV-12	5,1%
<i>E. coli</i> CTX-M-15	15,3%
<i>E. coli</i> BLSE O25/ phylogroupe B2	16,4%

Cystites compliquées : le référentiel 2008 reste bien adapté au risque BLSE



Adaptation au
risque
E. coli BLSE :

+++

+++

0

0

Cystites récidivantes : prophylaxie antibiotique

- La molécule recommandée :
Cotrimoxazole adulte 1cp/j



Février 2011

Pharmacovigilance

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, il est recommandé :

- de ne plus initier de traitement prophylactique,
- chez les patients déjà traités en prophylactique, de mettre en place les mesures appropriées de surveillance, conformément aux recommandations du RCP, notamment la réalisation d'un bilan hépatique tous les 3 mois pendant le traitement,
- d'informer les patients du risque potentiel de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires, en leur demandant de vous contacter en cas d'apparition de symptômes.

Pyélonéphrite / prostatite : le référentiel 2008 est mal adapté au risque BLSE



Adaptation au
risque
E. coli BLSE :

Pyélonéphrite/ prostatite

ECBU systématique

Traitement probabiliste :

- FQ (cipro, oflo ou lévoflo) (! si cure < 6 mois)
- ou C3G (ceftriaxone ou céfotaxime)
- forme grave : ajout d'un aminoside pendant 1 à 3 j

Relais selon antibiogramme

0

0

+/-

+ (trop tard ?!)

**Résistance aux bêta-lactamines
chez les entérobactéries.
Nouvelles concentrations
critiques ...**

Jérôme ROBERT

Bactériologie-Hygiène

UPMC - Paris 6

Pour le CS de l'ONERBA

Sensibilité (%) de *E. coli* BLSE à une C3G quand Résistante à une autre

Alors	Si la souche BLSE est			
	CTX-R	CAZ-R	FEP-R	ATM-R
CTX-S	-	11,1	0	3,9
CAZ-S	32,5	-	20,0	19,7
FEP-S	16,2	0	-	16,8
ATM-S	14,3	3,2	0	-

Alternatives

ATB actifs (*in vitro*) sur les EBLSE

- **Céphamycines : céfoxitine, céfotétan**
- **Inhibiteurs de β -lactamase : clavulanate, tazobactam, sulbactam**
- **Tigécycline**

- **Colimycine (à réserver aux bactéries toto-R)**

Témocilline et entérobactéries BLSE ?

- Dérivé de la ticarcilline, actif sur *Burkholderia cepacia*
- Commercialisé en Belgique ; « molécule orpheline » (FDA, EMEA)
- *In vitro* : 162 souches d'*E. coli* BLSE (CTX-M:52%) collectées en 2000-2003 :

CMI témocilline ($c \leq 16$; $C \geq 32$) :

valeur CMI :	$\leq 0,5$	1	2	4	8	16	32	64
nb de souches :	0	1	8	43	80	18	10	2

CMI₅₀ : 8 ; CMI₉₀ : 32 ; 92% de souches catégorisées sensibles

Rodriguez-Villalobos *et al*, JAC 2006;57:771-4 [Belgique]

- *In vivo* : 116 épisodes d'infections à *E. aerogenes* BMR (BLSE : 79%)
témocilline réservée aux IU (26 cas traités sur 46 IU)
 - . éradication clinique [terme non précisé] : 97% (25/26)
 - . éradication bactériologique [terme non précisé] : 50% (13/26)

Frankard *et al*, CMI 2004;10,suppl3:379 [Belgique]

Tigécycline

COMMISSION D'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 421 du 10 mai 2007

- Réserves +++
- Efficacité et sécurité non totalement démontrées (d'où RCP avec mises en garde à rallonges)
- Doute sur efficacité/*K. pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Serratia spp*
- Perte de chance chez les patients les + graves ?
Un impact négatif ne peut être écarté
- Intérêt de santé publique semble être limité aux impasses thérapeutique/microbiologique

Considérations thérapeutiques

- **Bon usage et moindre usage des ATB**
- **Recommandations actuelles**
 - IU (2008) : maintien en l'état (carbapénèmes en sont exclus)

Carbapénèmes : traitement de référence

- **MAIS « fausse bonne solution » avec risque de dérive +++ , délétère en terme de pression de sélection**
- **Pb des infect. sévères vs infect. «moins» sévères (IU basses +++)**
- **Les réserver aux infections sévères**
- **Traitement des infections ambulatoires : pb pratiques +++**

- Traitement curatif des infections documentées à *E. coli* BLSE :

infection sévère

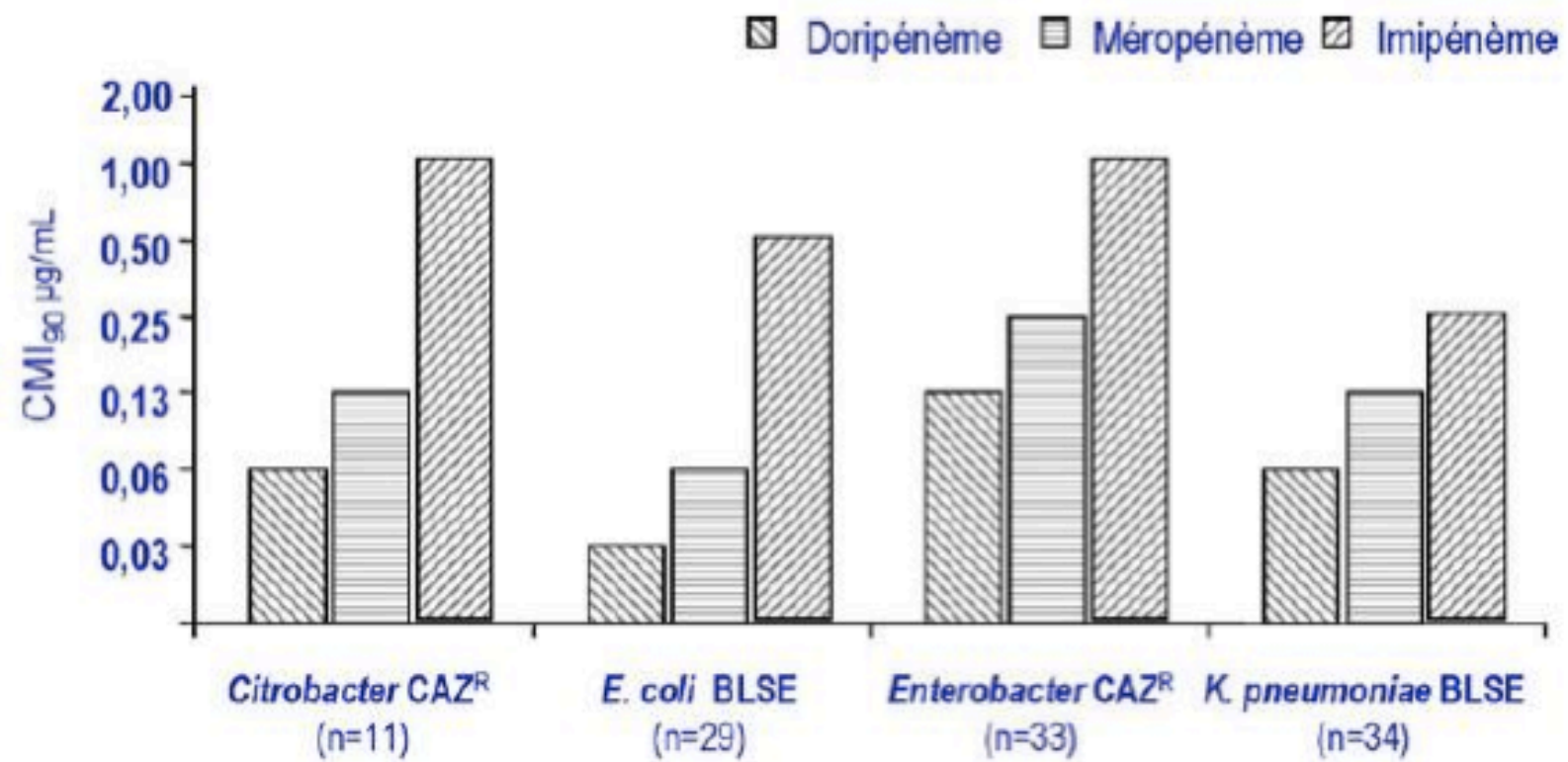
=

carbapénème

+/-

associé

(aminoside [ou autre] pour limiter le risque de résistance ?)



Activité comparée des carbapénèmes sur les entérobactéries résistantes.

Jones et al AAC 2004
 Lenoble Med Mal Inf 2009

Emergence d' *E. coli* BLSE résistants à l'ertapénème

Hôpital tertiaire indien (2500 lits)

250 entérobactéries BLSE de prélèvements cliniques en 3 mois (4T2007)
dont 109 (53%) *K. pneumoniae* et 63 (31%) *E.coli*

Etude de la sensibilité aux carbapénèmes des 205 souches

Molécule	Usage dans l'établissement	Sensibilité
méropénème	+++ [\geq 2002]	95%
imipénème	+++ [\geq 2004]	96%
ertapénème	< 1%	93%

13 souches ertapénème-R

dont 6 (46%) *K. pneumoniae*, 5 (38%) *E. cloacae*, 2 (15%) *E.coli*

	CMI ertapénème (mg/l)	CMI imipénème (mg/l)	CMI méropénème (mg/l)
<i>E. coli</i> A	8	0.023	0.19
<i>E. coli</i> B	4	0.064	0.19

CONCLUSION

Les recommandations concernant le traitement de première intention des infections urinaires ne sont aujourd'hui pas remises en question, mais seront à reconsidérer en fonction de l'évolution du taux de *E. coli BLSE identifiés au sein des infections à E. coli observées dans la communauté*.

Concernant les infections urinaires, il convient, autant que faire se peut, de privilégier le recours à des antibiothérapies documentées et de limiter le recours aux antibiothérapies probabilistes ; ainsi, en ce qui concerne la prise en charge de cystites compliquées, mais en l'absence de tout signe de gravité, il peut être envisagé de retarder la mise en route de l'antibiothérapie pour pouvoir disposer préalablement d'un antibiogramme.

Concernant les pyélonéphrites et les prostatites, le traitement probabiliste de référence est aujourd'hui une C3G (parentérale) ou une fluoroquinolone (*per os ou parentérale uniquement chez l'adulte*). *Les recommandations prévoient l'ajout d'un aminoside pour les formes les plus sévères d'infections urinaires communautaires (sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois...)* ; cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas de *E. coli BLSE*, les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas.