

Prise en charge des infections urinaires

DUACAI 2021-2022

Sarah Stabler

PLAN

- Physiopathologie
- Diagnostic
- Prise en charge :
 - Cystites simples / à risque de complication
 - Pyélonéphrite
 - Infection urinaire masculine
- Résistance aux fluoroquinolones
- Résistance aux C3G et épargne des carbapénèmes
- Infections urinaires associées aux soins
- Infections urinaires basses récidivantes récidivantes

PLAN

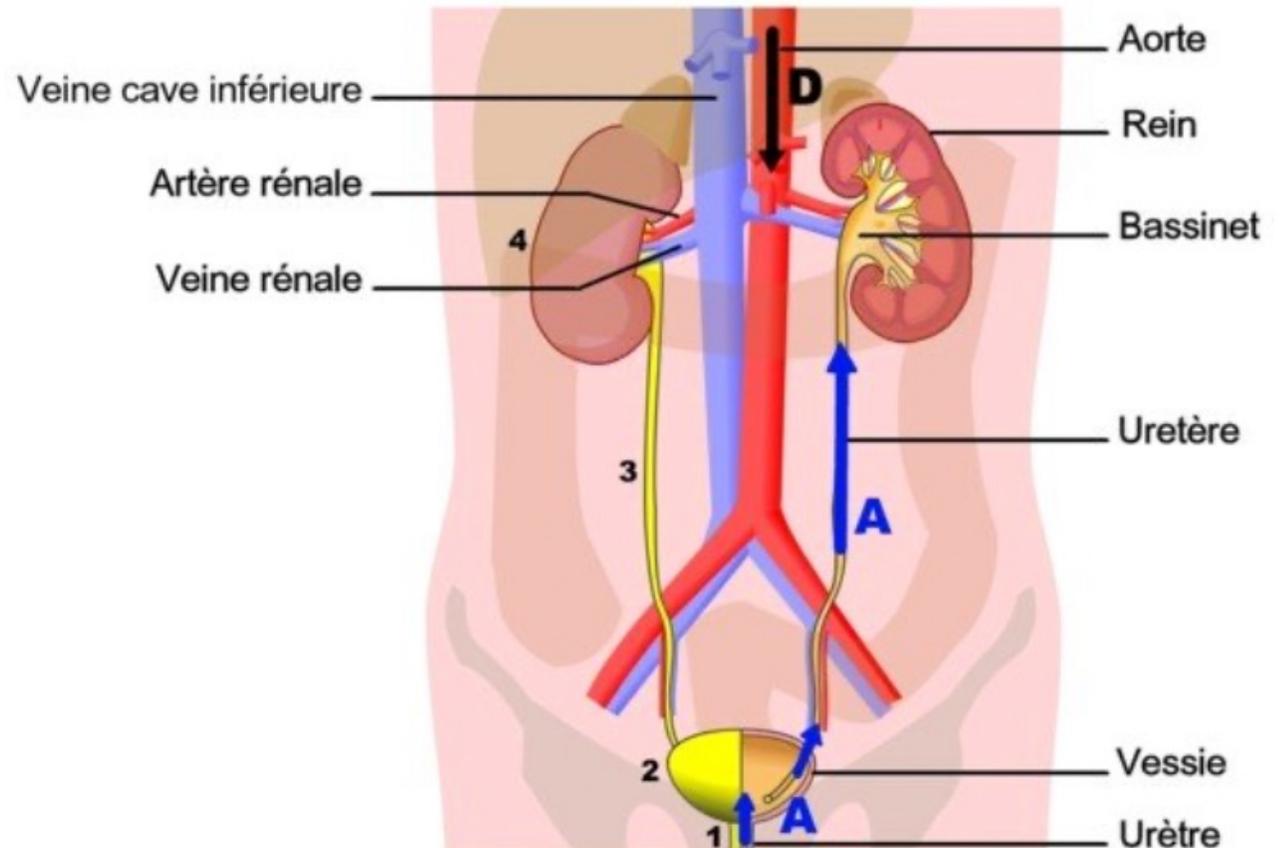
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Prise en charge :
 - Cystites simples / à risque de complication
 - Pyélonéphrite
 - Infection urinaire masculine
- Résistance aux fluoroquinolones
- Résistance aux C3G et épargne des carbapénèmes
- Infections urinaires associées aux soins
- Infections urinaires basses récidivantes récidivantes

PHYSIOPATHOLOGIE

Arbre urinaire physiologiquement stérile
(sauf urètre distal colonisé par les bactéries digestives, cutanées et génitales)

2 Mécanismes d'infection urinaire :

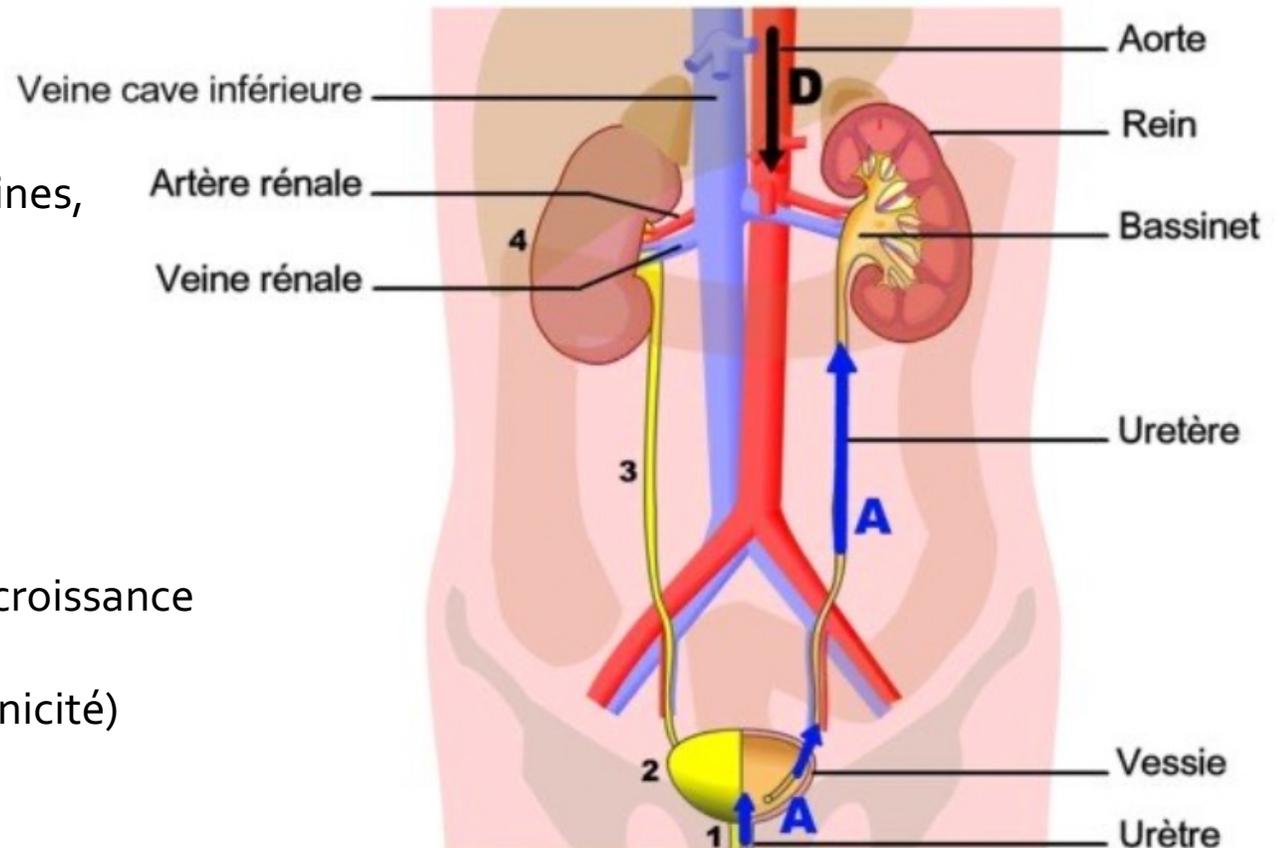
- Voie ascendante
Urètre --> vessie +/- prostate --> rein
- Voie hématogène
Bactériémie et foyer rénal secondaire



PHYSIOPATHOLOGIE

Mécanismes physiologiques de protection vésicale :

- la vidange urinaire : elle doit être fréquente et complète
- la présence d'inhibiteurs de l'adhésion bactérienne via la protéine de Tamm-Horsfall (glycoprotéine sécrétée par le rein et présente dans les urines, inhibant l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales)
- l'exfoliation des cellules urothéliales infectées;
- des sécrétions prostatiques antibactériennes;
- les conditions physico-chimiques de l'urine freinant la croissance bactérienne (pH bas (4,5 à 6), concentration en urée élevée et hypertonicité)



PHYSIOPATHOLOGIE ou INTERACTIONS HÔTE PATHOGENE

Facteurs de virulence bactérienne

- **Adhésines**

E. coli uro-pathogènes (UPEC) : fimbriae particuliers.

Fimbriae de type 1 récepteurs mannosique (cystite)

Fimbriae de type P ou PAP (Pyelonephritis Associated Pili)

- **Systèmes de captations du fer** : sidérophores pour Interactions pili PAP UPEC et les cellules urothéliales induit la transcription des gènes impliqués dans l'acquisition du fer.
- **Hémolysines** : *E. coli*, *Proteus vulgaris* , *Morganella morganii* lysent les cellules rénales.
- **Capsule** (*Klebsiella* et *coli*) protège de la phagocytose.
- **Flagelle** (UPEC et *Proteus*) colonisation de l'appareil urinaire.
- **Lipopolysaccharide (LPS)** : forte réaction inflammatoire, destruction des tissus, bactériémie.

PHYSIOPATHOLOGIE ou INTERACTIONS HÔTE PATHOGENE

Facteurs de virulence bactérienne

- **Adhésines**

E. coli uro-pathogènes (UPEC) : fimbriae particuliers.

Fimbriae de type 1 récepteurs mannosique (cystite)

Fimbriae de type P ou PAP (Pyelonephritis Associated Pili)

- **Systèmes de captations du fer** : sidérophores pour Interactions pili PAP UPEC et les cellules urothéliales induit la transcription des gènes impliqués dans l'acquisition du fer.
- **Hémolysines** : *E. coli*, *Proteus vulgaris* , *Morganella morganii* lysent les cellules rénales.
- **Capsule** (*Klebsiella* et *coli*) protège de la phagocytose.
- **Flagelle** (UPEC et *Proteus*) colonisation de l'appareil urinaire.
- **Lipopolysaccharide (LPS)** : forte réaction inflammatoire, destruction des tissus, bactériémie.

Facteurs de susceptibilité de l'hôte

Femme

2 pics d'incidence
début de l'activité sexuelle
ménopause

Grossesse

Homme après 50 ans

Rare chez l'enfant sauf malformation

Diabète

Chirurgie urologique

PHYSIOPATHOLOGIE ou INTERACTIONS HÔTE PATHOGENE

Facteurs de virulence bactérienne

- **Adhésines**

E. coli uro-pathogènes (UPEC) : fimbriae particuliers.

Fimbriae de type 1 récepteurs mannosique (cystite)

Fimbriae de type P ou PAP (Pyelonephritis Associated Pili)

- **Systèmes de captations du fer** : sidérophores pour Interactions pili PAP UPEC et les cellules urothéliales induit la transcription des gènes impliqués dans l'acquisition du fer.
- **Hémolysines** : *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* lysent les cellules rénales.
- **Capsule** (*Klebsiella* et *coli*) protège de la phagocytose.
- **Flagelle** (UPEC et *Proteus*) colonisation de l'appareil urinaire.
- **Lipopolysaccharide (LPS)** : forte réaction inflammatoire, destruction des tissus, bactériémie.

Facteurs de susceptibilité de l'hôte

Femme

2 pics d'incidence
début de l'activité sexuelle
ménopause

Grossesse

Homme après 50 ans

Rare chez l'enfant sauf malformation

Diabète

Chirurgie urologique

Distance urètre courte

Rapports sexuels
Flore vaginale

RPM – utérus gravide

Adénome prostate

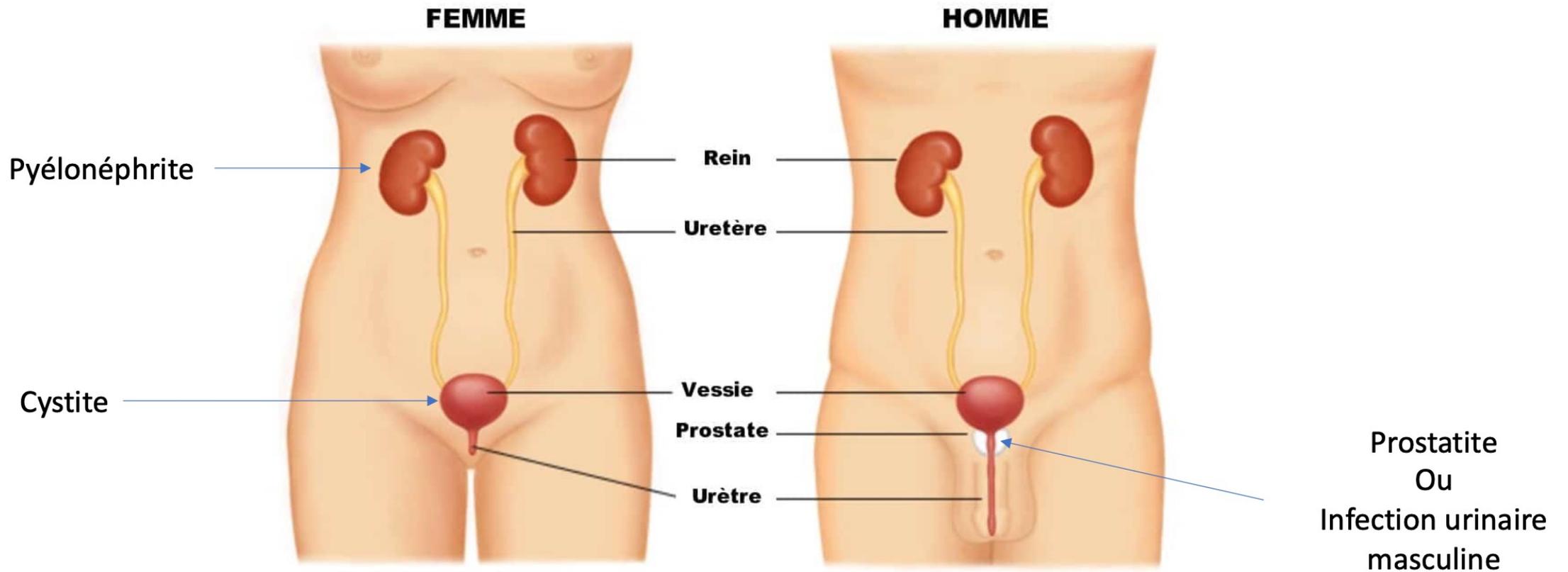
Glycosurie

PLAN

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- **Diagnostic**
- Prise en charge :
 - Cystites simples / à risque de complication
 - Pyélonéphrite
 - Infection urinaire masculine
- Résistance aux fluoroquinolones
- Résistance aux C3G et épargne des carbapénèmes
- Infections urinaires associées aux soins
- Infections urinaires basses récidivantes récidivantes

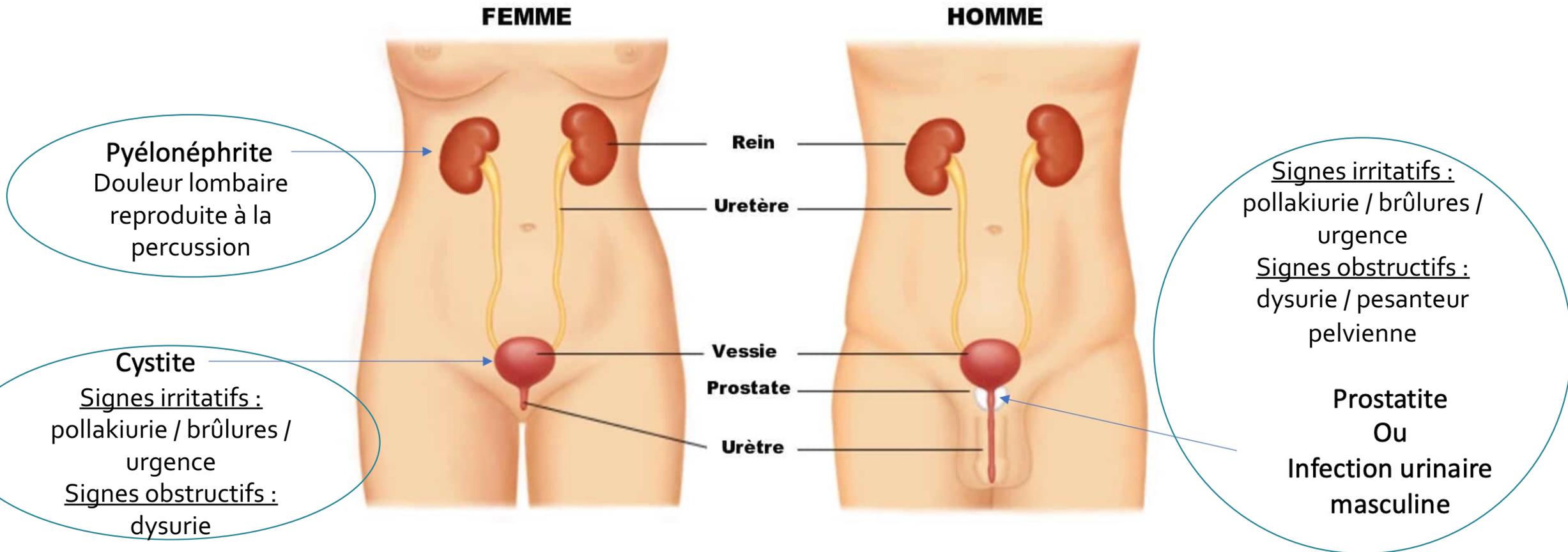
DIAGNOSTIC - 1

Signes fonctionnels urinaires + positivité d'un examen microbiologique
+/- signes infectieux



DIAGNOSTIC - 1

Signes fonctionnels urinaires + positivité d'un examen microbiologique +/- signes infectieux



DIAGNOSTIC - 2

La bandelette urinaire

- Le prélèvement d'urines doit être réalisé à partir du **2ème jet urinaire**.
- Une toilette périnéale préalable n'est pas nécessaire.
- La bandelette doit être trempée dans des urines fraîchement émises, dans un récipient propre et sec mais non stérile.
- La lecture doit se faire à température ambiante, 1 ou 2 minutes après le trempage.
- L'utilisation de la BU suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation.



DIAGNOSTIC - 2

La bandelette urinaire

BU positive = leucocytes \oplus et/ou nitrites \oplus

BU négative = leucocytes \ominus et nitrites \ominus

- **Chez la femme = haute valeur prédictive négative**

Si la BU est négative \rightarrow très faible probabilité d'IU

- **Chez l'homme = haute valeur prédictive positive**

Si la BU est positive \rightarrow très forte probabilité d'IU

Si la BU est négative \rightarrow n'exclut pas le diagnostic d'IU masculine



DIAGNOSTIC - 3

L'examen cytobactériologique des urines

- Toilette périnéale
 - Uniquement sur des urines du **2^{ème} jet urinaire**
→ bien l'expliquer aux patients
 - Impérativement **AVANT toute antibiothérapie**
(sauf choc septique)
 - Uniquement **si suspicion d'infection urinaire**
 - Transport rapide au laboratoire sinon conservation à 4° C
- **Seuil de leucocyturie** : $\geq 10^4$ /mL (ou 10/mm³)
 - **Seuil de bactériurie (prélèvement mono-microbien)** : $\geq 10^3$ ou 10⁴UFC/ml



Situations à signaler au laboratoire:

- Présence d'une sonde urinaire ;
- Intervention chirurgicale ou manœuvre uro-génitale ;
- Traitement antibiotique récent ou en cours ;
- Patient immunodéprimé ;
- Femme enceinte.

NOTION DE COLONISATION URINAIRE

**Signes fonctionnels urinaires + positivité d'un examen microbiologique
+/- signes infectieux**

NOTION DE COLONISATION URINAIRE

~~Signes fonctionnels urinaires + positivité d'un examen microbiologique~~
~~+/- signes infectieux~~



= Situation de portage avec mise en évidence d'un micro-organisme +/- leucocyturie sans manifestation clinique

Les facteurs de risque de colonisation urinaire :

- L'âge et le sexe féminin
- L'immobilisation
- La vessie neurologique
- Les montages chirurgicaux urologiques (Bricker)
- La présence d'une sonde vésicale

PLAN

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic
- **Prise en charge :**
 - Cystites simples / à risque de complication
 - Pyélonéphrite
 - Infection urinaire masculine
- Résistance aux fluoroquinolones
- Résistance aux C3G et épargne des carbapénèmes
- Infections urinaires associées aux soins
- Infections urinaires basses récidivantes récidivantes

PRISE EN CHARGE : Cystite

Vous recevez en consultation Mme U₁, âgée de 25 ans, sans antécédent, pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Elle n'a pas de fièvre, pas de douleur lombaire.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang.

Quelle antibiothérapie pouvez-vous proposer ?

Amoxicilline

Nitrofurantoïne

Fosfomycine – trométamol

Ofloxacine

Pivmécillinam

PRISE EN CHARGE : Cystite

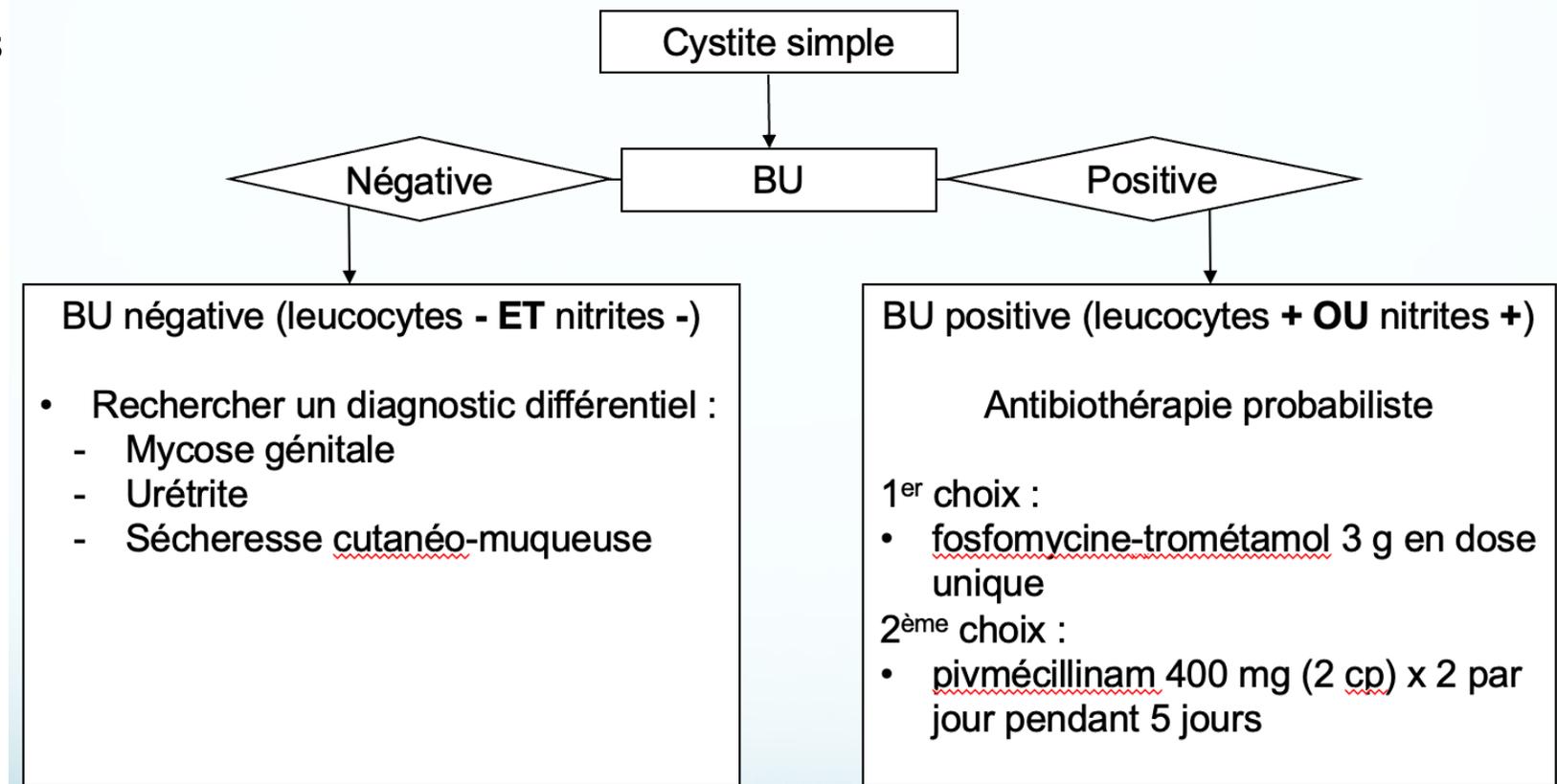
Vous recevez en consultation Mme U₁, âgée de 25 ans, sans antécédent, pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Elle n'a pas de fièvre, pas de douleur lombaire.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang.

Quelle antibiothérapie pouvez-vous proposer ?

Amoxicilline
 Nitrofurantoïne
Fosfomycine – trométamol
 Ofloxacine
Pivmécillinam



PRISE EN CHARGE : Cystite à risque de complication

Vous recevez en consultation Mme U2, âgée de 75 ans, qui présente comme antécédents une insuffisance rénale chronique d'origine vasculaire avec DFG 60mL/min, un diabète de type 2 sous Metformine pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Elle n'a pas de fièvre, pas de douleur lombaire.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang et prescrivez un ECBU.

**Quelle antibiothérapie
pouvez-vous proposer ?**

Amoxicilline

Nitrofurantoïne

Fosfomycine – trométamol

Ofloxacine

Pivmécillinam

PRISE EN CHARGE : Cystite à risque de complication

Antibiotique selon les résultats de l'antibiogramme :

- 1^{er} amoxicilline
- 2^{ème} pivmécillinam
- 3^{ème} nitrofurantoïne
- 4^{ème} triméthoprime
- 5^{ème} amoxicilline-acide clavulanique ou céfixime ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine) ou TMP-SMX
- 6^{ème} fosfomycine-trométamol sur avis d'expert

antibiothérapie d'emblée adaptée à l'antibiogramme :

- 1^{er} choix : amoxicilline
- 2^{ème} choix : pivmécillinam
- 3^{ème} choix : nitrofurantoïne
- 4^{ème} choix : fosfomycine trométamol
- 5^{ème} choix : triméthoprime (TMP)

Quelle antibiothérapie pouvez-vous proposer ?

Amoxicilline
Nitrofurantoïne
Fosfomycine – trométamol
 Ofloxacine
 Pivmécillinam

2015

Traitement ne pouvant être différé
 Antibiothérapie initiale probabiliste

- 1^{er} choix nitrofurantoïne
- 2^{ème} choix fosfomycine - trométamol

2017

Adaptation à l'antibiogramme dès que possible

Durée totale

- Amoxicilline, pivmécillinam et nutrifurantoïne : 7 j
- Fosfomycine- trométamol : 3 g à J1-J3-J5
- TMP : 5 j

PRISE EN CHARGE : Cystite à risque de complication

Antibiotique selon les résultats de l'antibiogramme :

- 1^{er} amoxicilline
- 2^{ème} pivmécillinam
- 3^{ème} nitrofurantoïne
- 4^{ème} triméthoprime
- 5^{ème} amoxicilline-acide clavulanique
ou céfixime
ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine)
ou TMP-SMX
- 6^{ème} fosfomycine-trométamol sur avis d'expert

2015

Traitement ne pouvant être différé
 Antibiothérapie initiale probabiliste

- 1^{er} choix nitrofurantoïne
- 2^{ème} choix fosfomycine - trométamol

antibiothérapie d'emblée adaptée à l'antibiogramme :

- 1^{er} choix : amoxicilline
- 2^{ème} choix : pivmécillinam
- 3^{ème} choix : nitrofurantoïne
- 4^{ème} choix : fosfomycine trométamol
- 5^{ème} choix : triméthoprime (TMP)

2017

Adaptation à l'antibiogramme dès que possible

Quelle antibiothérapie pouvez-vous proposer ?

- Amoxicilline
- Nitrofurantoïne**
- Fosfomycine – trométamol**
- Ofloxacine
- Pivmécillinam

Durée totale

- Amoxicilline, pivmécillinam et nutrifurantoïne : 7 j
- Fosfomycine- trométamol : 3 g à J1-J3-J5
- TMP : 5 j

2015 : éviter les ATB probabilistes
 2017 : sortie des fluoroquinolones des options thérapeutiques

PRISE EN CHARGE : Pyélonéphrite

Vous recevez en consultation Mme U₃, âgée de 32 ans, qui présente comme simple antécédent une appendicectomie, pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Elle a de la fièvre depuis la veille et des douleurs lombaires droites.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang et prescrivez un ECBU.

Que proposez-vous ?

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Pénicillines

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines orales

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines injectables

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Fluoroquinolones

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Attendre les résultats de l'antibiogramme

PRISE EN CHARGE : Pyélonéphrite

Vous recevez en consultation Mme U₃, âgée de 32 ans, qui présente comme simple antécédent une appendicectomie, pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Elle a de la fièvre depuis la veille et des douleurs lombaires droites.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang et prescrivez un ECBU.

Que proposez-vous ?

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Pénicillines

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines orales

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines injectables

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Fluoroquinolones

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Attendre les résultats de l'antibiogramme

PRISE EN CHARGE : Pyélonéphrite

PNA sans signe de gravité

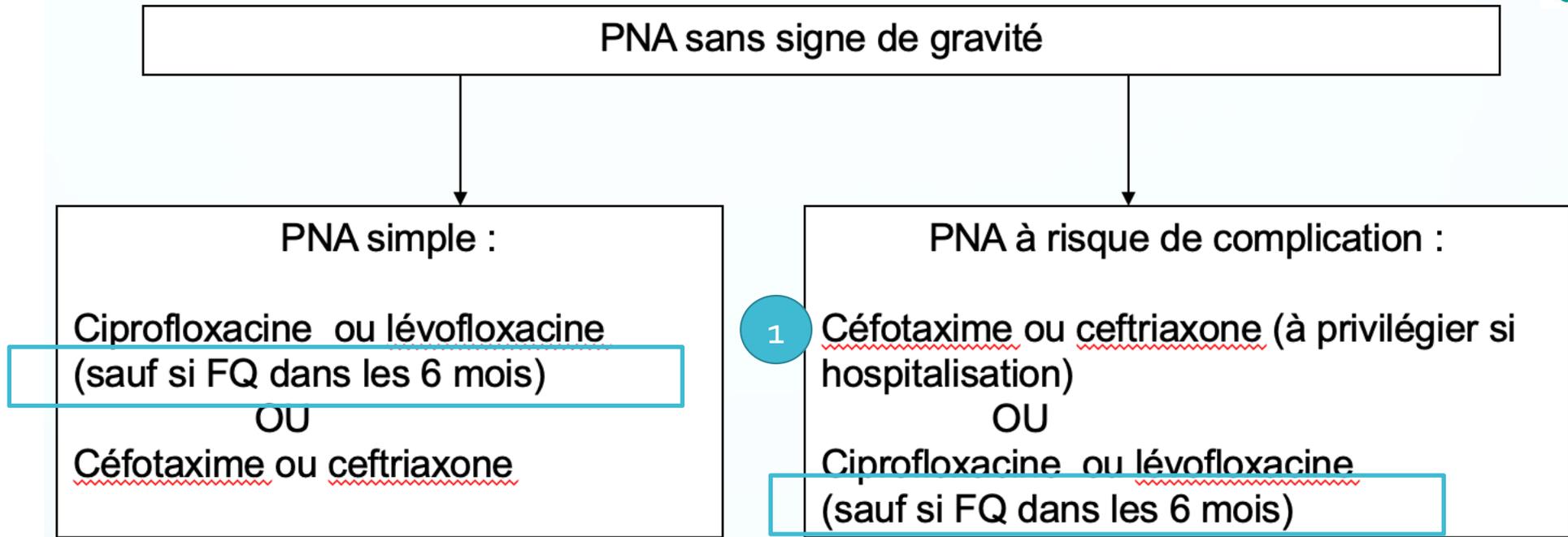
PNA simple :

Ciprofloxacin ou lévofloxacin
(sauf si FQ dans les 6 mois)
OU
Céfotaxime ou ceftriaxone

PNA à risque de complication :

Céfotaxime ou ceftriaxone (à privilégier si
hospitalisation)
OU
Ciprofloxacin ou lévofloxacin
(sauf si FQ dans les 6 mois)

PRISE EN CHARGE : Pyélonéphrite



1 – Pas de retard à l'initiation de l'antibiothérapie

2 – Antibiothérapie probabiliste de choix : C₃G injectables

3 – Possibilité de traiter par fluoroquinolones si pas d'exposition dans les 6 mois et pas de FdR de complications

PRISE EN CHARGE : Pyélonéphrite

PNA sans signe de gravité

PNA simple :

Ciprofloxacin ou lévofloxacin
(sauf si FQ dans les 6 mois)
OU
Céfotaxime ou ceftriaxone

PNA à risque de complication :

Céfotaxime ou ceftriaxone (à privilégier si hospitalisation)
OU
Ciprofloxacin ou lévofloxacin
(sauf si FQ dans les 6 mois)

Relais oral possible si contrôle clinique acquis :

Selon la sensibilité :

- Amoxicilline, à privilégier
- Amoxicilline - acide clavulanique
- Ciprofloxacin ou lévofloxacin
- Céfixime
- Cotrimoxazole (TMP-SMX)

Si possible, éviter la prescription de fluoroquinolones

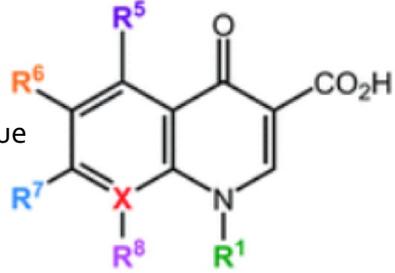
Faut-il éviter les
fluoroquinolones ?



RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

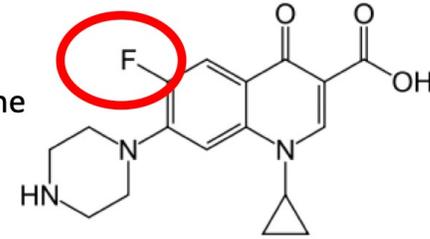
1

Acide nalidixique



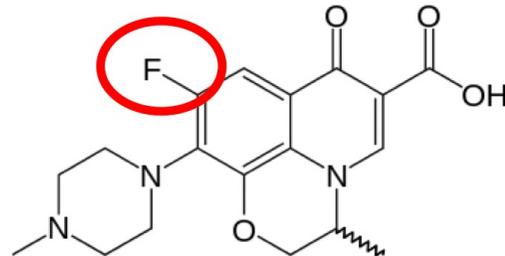
2

Ciprofloxacin

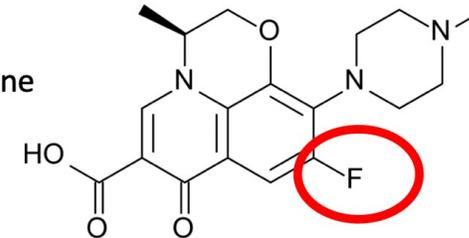


3

Ofloxacin



Levofloxacin



- Meilleure biodisponibilité
- CMI 2 fois plus basses
- Concentrations sériques plus élevées

1960 – quinolones
1^{ère} génération

1985 - FQ de deuxième
génération

1998 - FQ anti-
pneumococcique

2021 - FQ anti-SARM

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

1

Entérobactéries

2

Entérobactéries

Staphylococcus (aureus et coag neg)
Pseudomonas
Bactéries intra-cellulaires

3

Entérobactéries

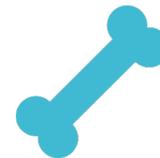
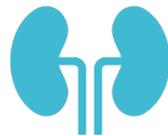
Staphylococcus (aureus et coag neg)
Pseudomonas
Bactéries intra-cellulaires

Streptococcus
Enterocoques
Certains anaérobies
Mycobacterium tuberculosis

URINES



SYSTEMIQUES

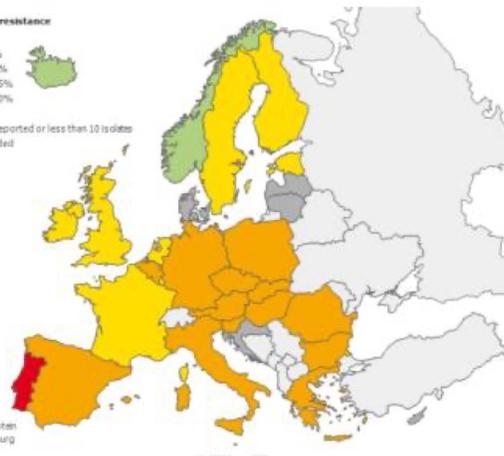


RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

1 Epidémiologie

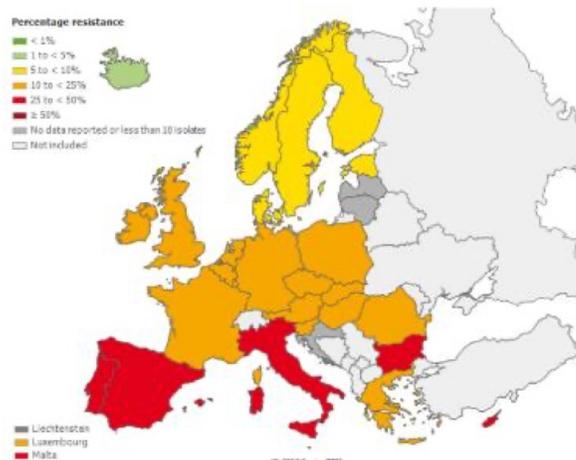
2002

Percentage resistance
■ < 1%
■ 1 to < 5%
■ 5 to < 10%
■ 10 to < 25%
■ 25 to < 50%
■ ≥ 50%
■ No data reported or less than 10 isolates
■ Not included



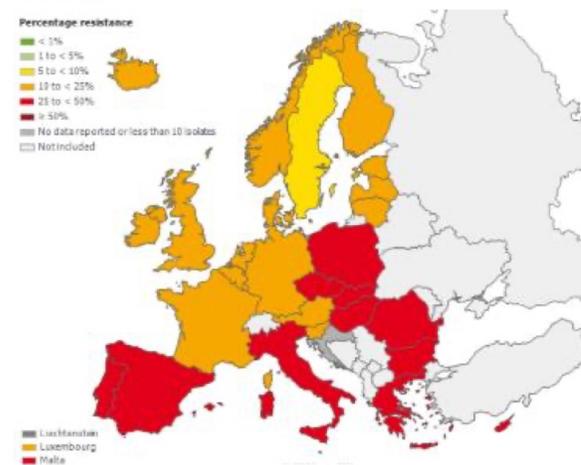
2005

Percentage resistance
■ < 1%
■ 1 to < 5%
■ 5 to < 10%
■ 10 to < 25%
■ 25 to < 50%
■ ≥ 50%
■ No data reported or less than 10 isolates
■ Not included



2011- 2018

Percentage resistance
■ < 1%
■ 1 to < 5%
■ 5 to < 10%
■ 10 to < 25%
■ 25 to < 50%
■ ≥ 50%
■ No data reported or less than 10 isolates
■ Not included



E.coli

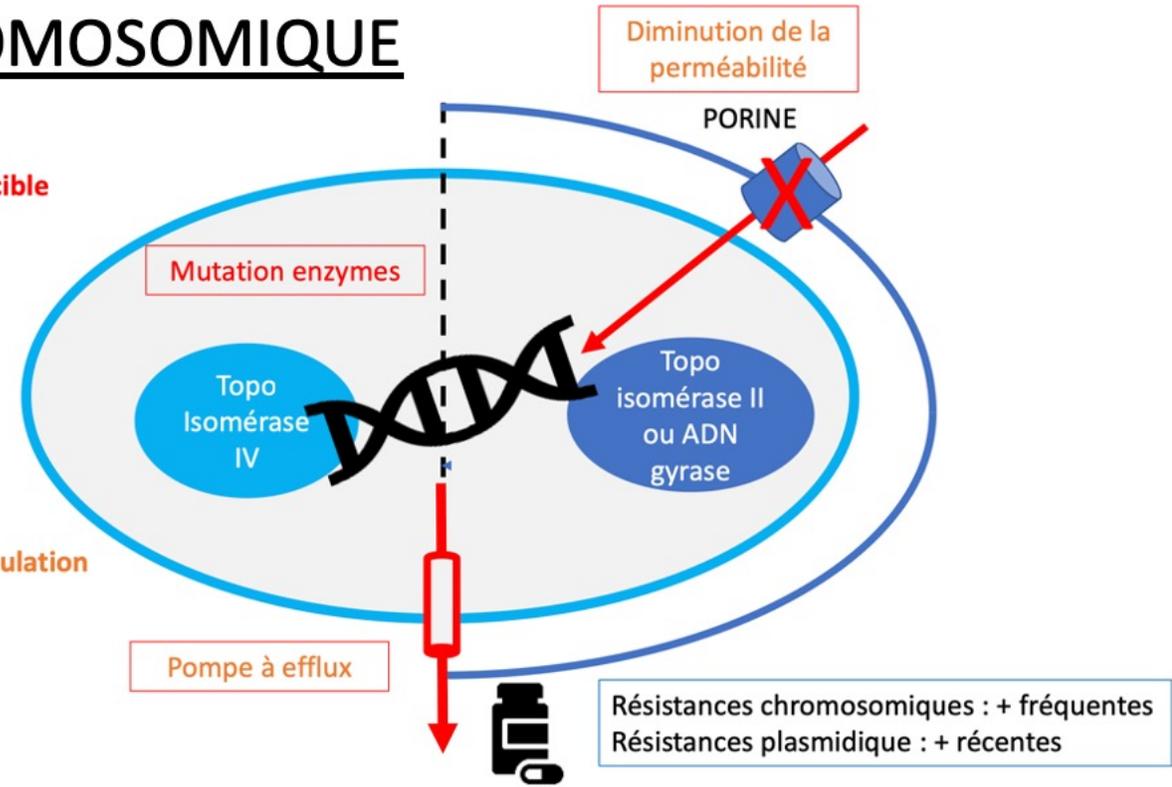
K.pneumoniae

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

Mécanismes de résistance CHROMOSOMIQUE

1 Mutation de la cible

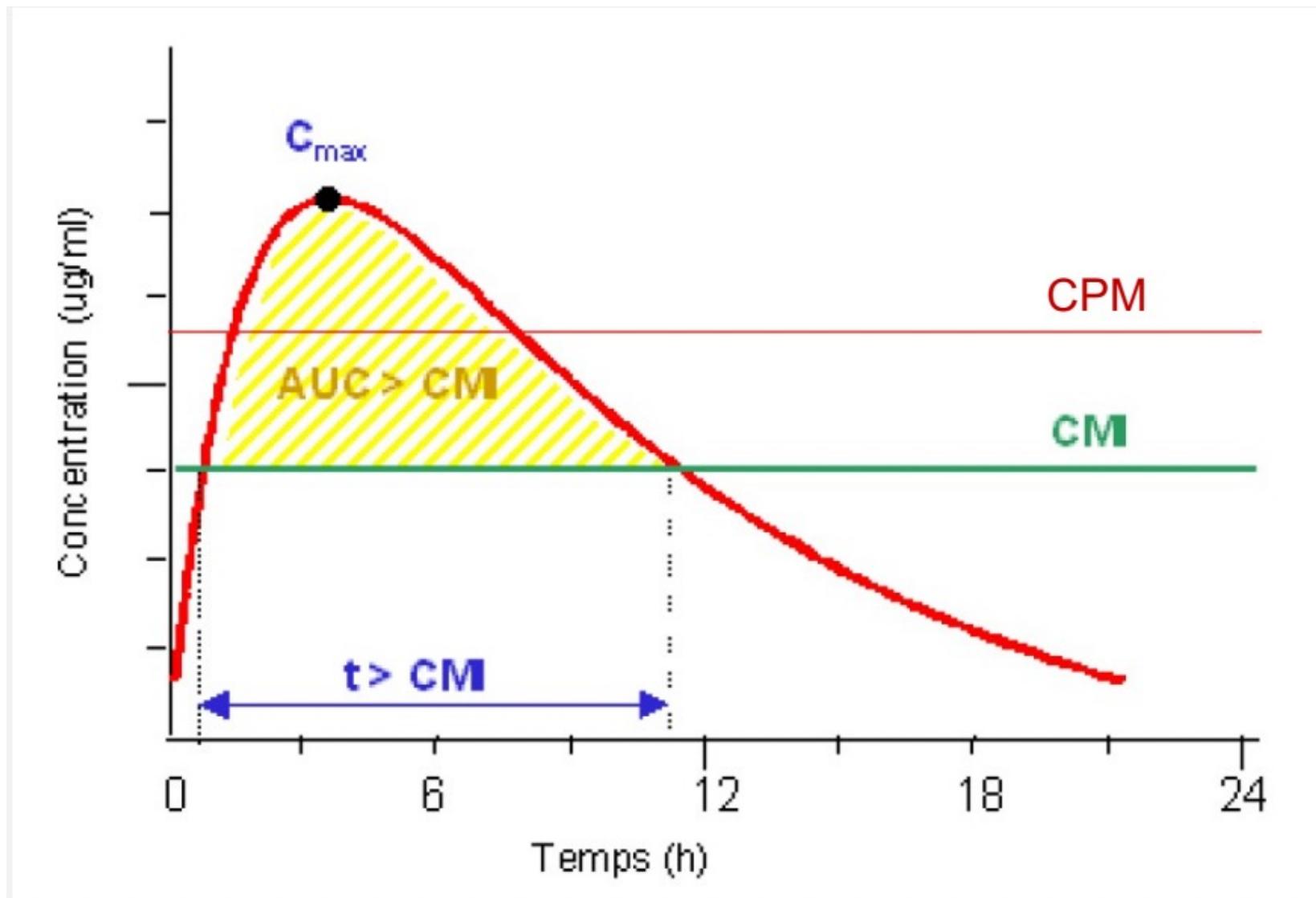
2 Défaut d'accumulation



Mécanismes de résistance PLASMIDIQUE

- gène Qnr
- enzyme AAC6' (acétylation des FQ)

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

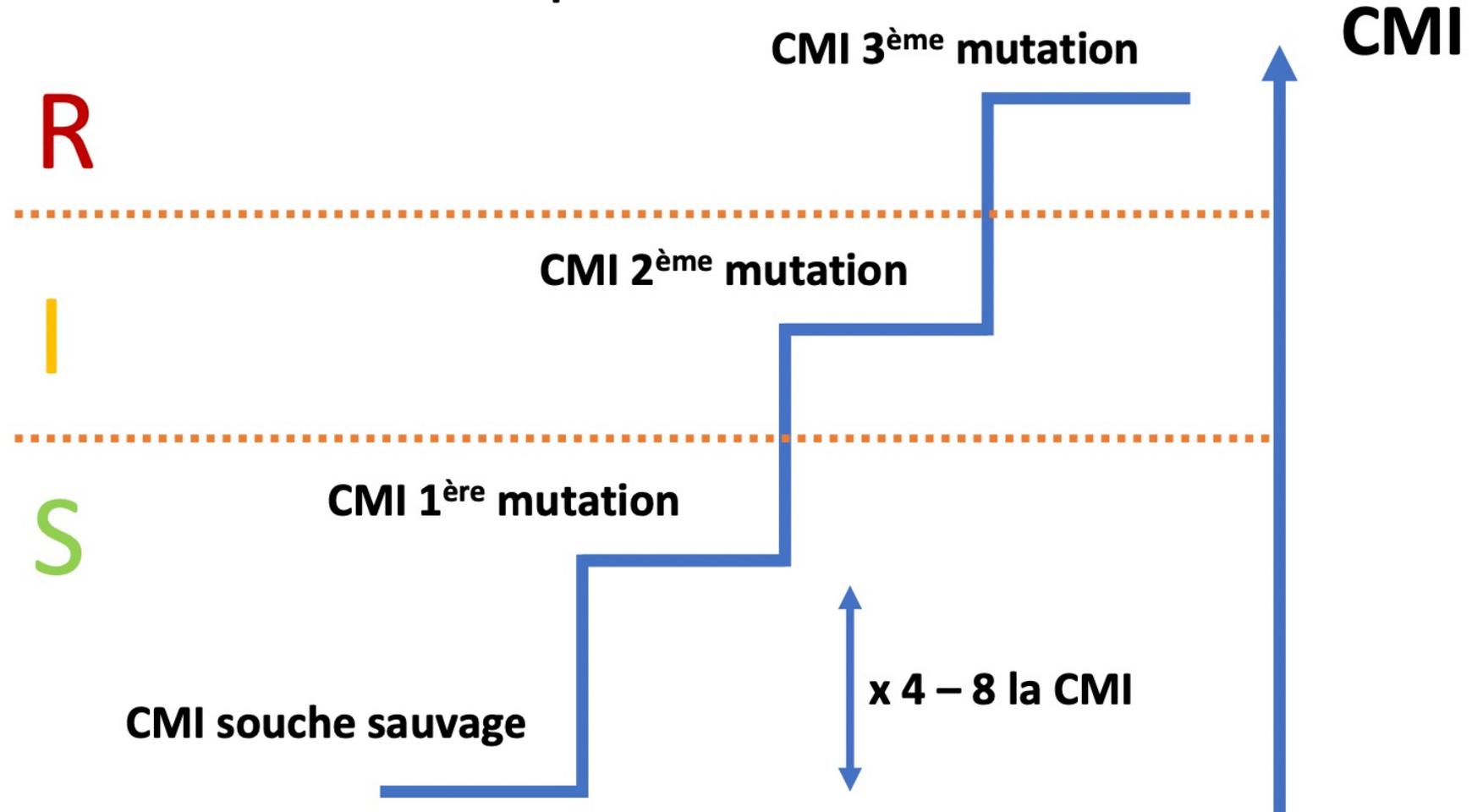


Concentration de prévention
des mutants

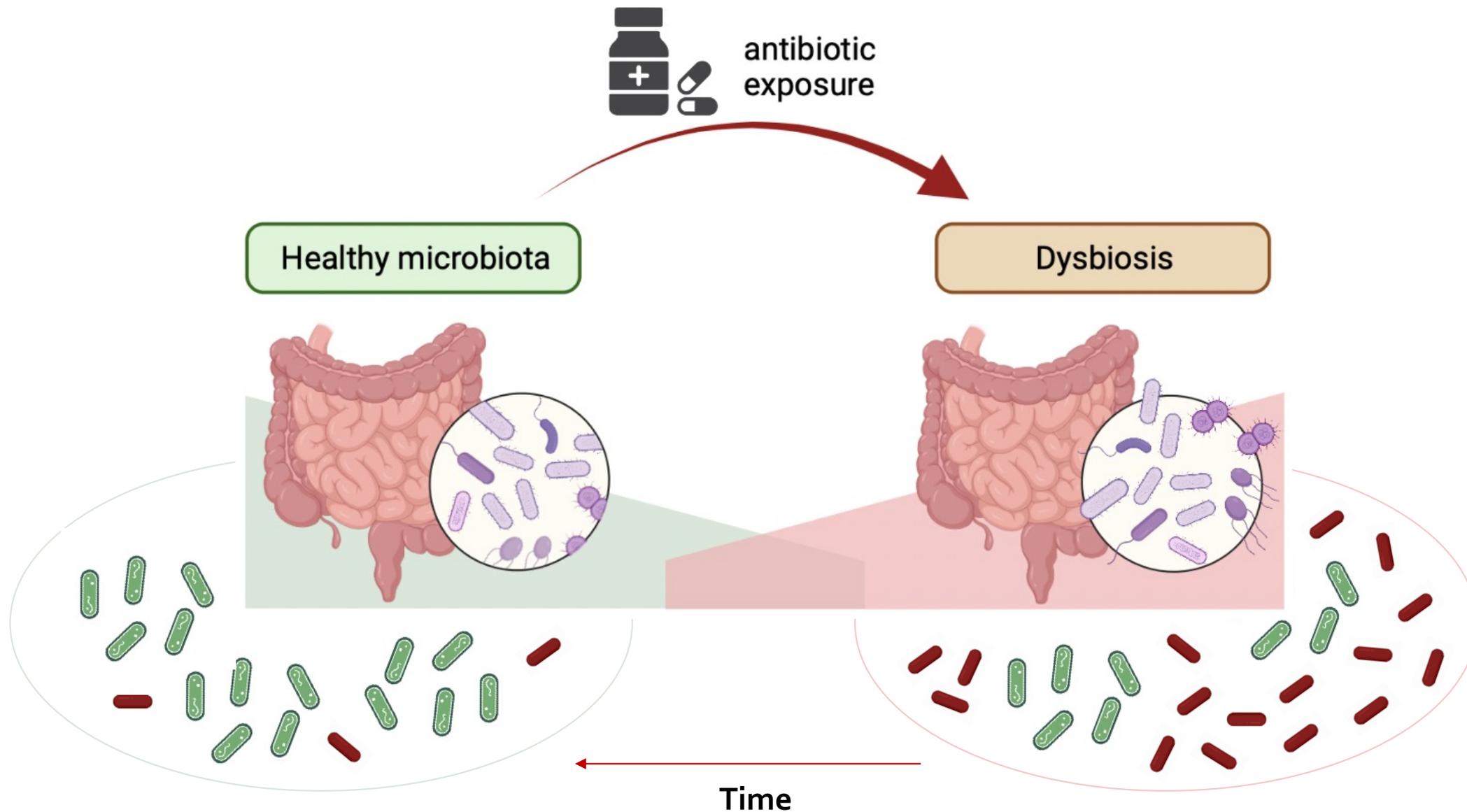
Concentration minimale
inhibitrice

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

- Mutation en série sur les topoisomérases



RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES



RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

❖ Facteur de risque d'infection à *Clostridium difficile*

Table 2. Crude and adjusted hazard ratios for development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD), according to demographic, clinical, and pharmaceutical characteristics during 7421 episodes of care.

Characteristic	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI) ^a
Age, per additional year	1.04 (1.03–1.05)	1.04 (1.03–1.05) ^a
Duration of stay in hospital (all admissions during that episode of care), days		
1–3	1.00	1.00
4–7	7.41 (3.39–16.19) ^a	4.69 (2.14–10.28) ^a
8–14	11.24 (5.18–24.39) ^a	5.11 (2.34–11.18) ^a
≥15	14.20 (6.63–30.44) ^a	3.35 (1.53–7.34) ^b
Charlson comorbidity index		
0	1.0	1.0
1–3	2.35 (1.49–3.70) ^a	0.91 (0.56–1.45)
4–6	4.09 (2.58–6.49) ^a	1.11 (0.68–1.80)
≥7	5.25 (3.18–8.68) ^a	1.56 (0.92–2.64)
Past history of CDAD ^c	3.22 (1.97–5.25) ^a	2.04 (1.24–3.34) ^b
Antibiotic received		
Quinolones	5.43 (4.28–6.90) ^a	3.44 (2.65–4.47) ^a
Cephalosporins		
First-generation	1.76 (1.29–2.39) ^a	1.78 (1.28–2.46) ^b
Second-generation	3.20 (2.51–4.07) ^a	1.89 (1.45–2.46) ^a
Third-generation	4.02 (3.08–5.24) ^a	1.56 (1.15–2.12) ^b
Macrolides	2.97 (2.12–4.16) ^a	1.65 (1.15–2.39) ^b
Clindamycin	2.70 (1.65–4.41) ^a	1.77 (1.06–2.96) ^b
Intravenous β-lactam/β-lactamase inhibitors	3.75 (2.75–5.10) ^a	1.88 (1.35–2.63) ^b
Amoxicillin-clavulanic acid	1.76 (0.99–3.14)	0.91 (0.50–1.66)
Carbapenems	3.90 (2.07–7.36) ^a	1.52 (0.79–2.94)
Narrow-spectrum penicillins	2.32 (1.73–3.13) ^a	1.37 (1.00–1.86)
Aminoglycosides	1.74 (1.11–2.71) ^b	1.34 (0.84–2.14)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1.52 (0.89–2.61)	0.88 (0.51–1.53)
Metronidazole	2.07 (1.50–2.85) ^a	1.12 (0.79–1.59)
Intravenous vancomycin	2.27 (1.46–3.52) ^a	1.10 (0.70–1.75)

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

- ❖ Facteur de risque d'infection à *Clostridium difficile*
- ❖ Facteur de risque d'infection à *Entérobactérie productrice de BLSE*

Table 2
Multivariate analysis of risk factors in regards to contracting infections caused by ESBL-producing *E coli* in Aleppo, Syria

Variables	ESBL-producing <i>E coli</i> (n = 55), n (%)	Non-ESBL-producing <i>E coli</i> (n = 49), n (%)	OR	95% CI	P value
Sex (male)	19 (57.6)	14 (42.4)	1.75	0.76-4	.186
Sex (female)	31 (43.66)	40 (56.33)			
Age >52 yr	27 (77.14)	8 (22.85)	4.9	2-12.4	<.01*
Hospitalized	35 (79.54)	9 (20.45)	7.8	3.1-19.3	<.01*
Nonhospitalized	20 (33.33)	40 (66.66)			
Urinary catheter	17 (94.44)	1 (5.55)	21.5	2.7-168.7	<.01*
Previous exposure to third-generation cephalosporins	22 (73.33)	8 (26.66)	3.4	1.3-8.7	<.01*
Previous exposure to quinolones	17 (73.9)	6 (26)	3.2	1.14-8.9	.032*

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

*Indicates significance.

Pepin, CID, 2005

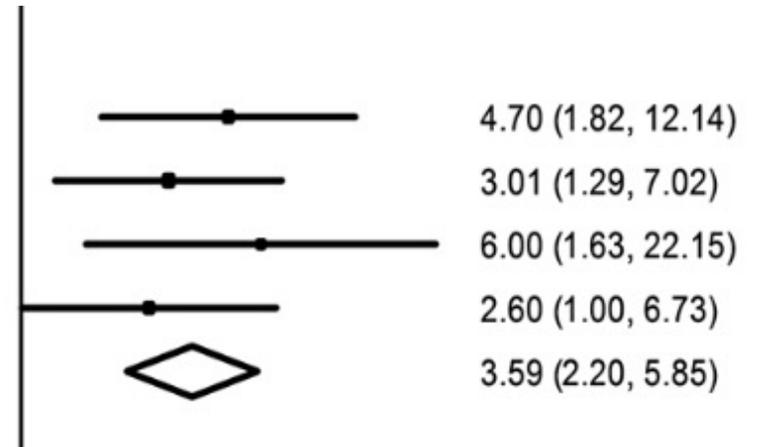
Al Assil, Am J Infect Control, 2013

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

- ❖ Facteur de risque d'infection à *Clostridium difficile*
- ❖ Facteur de risque d'infection à *Entérobactérie productrice de BLSE*
- ❖ Facteur de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Quinolones

Defez	2004	80	75	Quinolones (7d before PA isolation)
Joo	2011	42	160	Quinolones (3mo before PA isolation)
Nakamura	2013	159	276	Fluoroquinolone use (time NR)
Pena	2009	162	84	Fluoroquinolone use (time NR)
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.679)				



Pepin, CID, 2005

Al Assil, Am J Infect Control, 2013

Raman, ARIC, 2018

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

AU TOTAL :

- Des mutations séquentielles des topoisomérases avec augmentation des CMI et apparition de résistance
- Un surrisque de résistance en cas d'utilisation dans les 6 mois
- Des effets collatéraux :
 - FdR d'infection à *Clostridium difficile*
 - FdR d'infection à EBLSE
 - FdR d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* multi-R

RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

AU TOTAL :

- Des mutations séquentielles des topoisomérases avec augmentation des CMI et apparition de résistance
- Un surrisque de résistance en cas d'utilisation dans les 6 mois
- Des effets collatéraux :
 - FdR d'infection à *Clostridium difficile*
 - FdR d'infection à EBLSE
 - FdR d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* multi-R



PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Vous recevez en consultation M. U4, âgé de 55 ans, qui présente comme antécédent une hypertension artérielle et un surpoids, pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Il n'a pas de fièvre, pas de douleur lombaire.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang et prescrivez un ECBU.

Que proposez-vous ?

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Pénicillines

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines orales

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines injectables

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Fluoroquinolones

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Triméthoprime/sulfaméthoxazole

Attendre les résultats de l'antibiogramme

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Vous recevez en consultation M. U4, âgé de 55 ans, qui présente comme antécédent une hypertension artérielle et un surpoids, pour signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles et hématurie).

Il n'a pas de fièvre, pas de douleur lombaire.

Vous réalisez une bandelette urinaire qui est positive pour les leucocytes, les nitrites et le sang et prescrivez un ECBU.

Que proposez-vous ?

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Pénicillines

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines orales

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Céphalosporines injectables

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Fluoroquinolones

Débuter une antibiothérapie d'emblée par Triméthoprime/sulfaméthoxazole

Attendre les résultats de l'antibiogramme

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Sans signe de gravité (Quick-SOFA < 2)

Pauci- symptomatique :
Traitement différé selon
documentation microbiologique

Mal toléré **OU** fièvre **OU** rétention aiguë
d'urines **OU** autres F. de risque de
complications

Ciprofloxacine ou lévofloxacine
(sauf si FQ dans les 6 mois)

OU

Céfotaxime ou ceftriaxone

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Sans signe de gravité (Quick-SOFA < 2)

Pauci- symptomatique :
Traitement différé selon documentation microbiologique

Mal toléré **OU** fièvre **OU** rétention aiguë d'urines **OU** autres F. de risque de complications
Ciprofloxacine ou lévofloxacine
(sauf si FQ dans les 6 mois)
OU
Céfotaxime ou ceftriaxone



CYSTITE

PYELONEPHRITE

INFECTION URINAIRE MASCULINE

CYSTITE

PYELONEPHRITE

INFECTION URINAIRE MASCULINE

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Sans signe de gravité (Quick-SOFA < 2)

Pauci- symptomatique :
Traitement différé selon documentation microbiologique

1

Mal toléré **OU** fièvre **OU** rétention aiguë d'urines **OU** autres F. de risque de complications

Ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ dans les 6 mois)
OU
Céfotaxime ou ceftriaxone



CYSTITE

PYELONEPHRITE

INFECTION URINAIRE MASCULINE

CYSTITE

PYELONEPHRITE

INFECTION URINAIRE MASCULINE

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Vous avez attendu les résultats de l'antibiogramme que vous récupérez :

Que proposez-vous ?

- Traitement par Amoxicilline
- Traitement par Cefixime
- Traitement par Triméthoprime/sulfaméthoxazole
- Traitement par Ofloxacine
- Traitement par Fosfomycine
- Traitement par C3G injectables

Antibiogramme OUIS
1. **Escherichia coli** (27 A.) Sexe M
Antibiogramme réalisé par méthode automatisée, Vitek® BioMérieux, re

	Résultat
Pénicillines	
Ampicilline	Sensible
Amoxicilline/Acide clavulanique	Sensible
Amoxicilline/Ac. clavulanique (cystite)	Sensible
Ticarcilline	Sensible
Témocilline	Sensible
Pipéracilline/Tazobactam	Sensible
Mécillina	Sensible
Ertapénème	Sensible
Céphalosporines	
Céfoxitine	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céphalosporines orales	
Céfixime	Sensible
Aminosides	
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Sulfamides et associations	
Triméthoprime/Sulfaméthoxazole	Sensible
Nitrofuranes	
Nitrofuranes	Sensible
Quinolones	
Acide nalidixique	Sensible
Ofloxacine	Sensible
Divers	
Fosfomycine	Sensible

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Vous avez attendu les résultats de l'antibiogramme que vous récupérez :

Antibiogramme
1. *Escherichia coli* (27 A.) Sexe M
Antibiogramme réalisé par méthode automatisée, Vitek® BioMérieux, re

	Résultat
Pénicillines	
Ampicilline	Sensible
Amoxicilline/Acide clavulanique	Sensible
Amoxicilline/Ac. clavulanique (cystite)	Sensible
Ticarcilline	Sensible
Témocilline	Sensible
Pipéracilline/Tazobactam	Sensible
Mécillines	Sensible
Ertapénème	Sensible
Céphalosporines	
Céfoxitine	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céphalosporines orales	
Céfixime	Sensible
Aminosides	
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Sulfamides et associations	
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Sensible
Nitrofuranes	
Nitrofuranes	Sensible
Quinolones	
Acide nalidixique	Sensible
Ofloxacine	Sensible
Divers	
Fosfomycine	Sensible

Optimisation de la diffusion prostatique

Que proposez-vous ?

Traitement par Amoxicilline

Traitement par Cefixime

Traitement par Triméthoprim/sulfaméthoxazole

Traitement par Ofloxacine

Traitement par Fosfomycine

Traitement par C₃G injectables

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Et si l'antibiogramme avait été celui-ci :

Antibiogramme
1. *Escherichia coli*
Antibiogramme réalisé par méthode automatisée, Vitek® BioMérieux, rec

	Résultat
Pénicillines	
Ampicilline	Sensible
Amoxicilline/Acide clavulanique	Sensible
Amoxicilline/Ac. clavulanique (cystite)	Sensible
Ticarcilline	Sensible
Témocilline	Sensible
Pipéracilline/Tazobactam	Sensible
Méicillinam	Sensible
Ertapénème	Sensible
Céphalosporines	
Céfoxitine	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céphalosporines orales	
Céfixime	Sensible
Aminosides	
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Sulfamides et associations	
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	
Nitrofuranes	Sensible
Quinolones	
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Sensible
Divers	
Fosfomycine	Sensible

Que proposez-vous ?

Traitement par Amoxicilline

Traitement par Cefixime

Traitement par Triméthoprim/sulfaméthoxazole

Traitement par Ofloxacine

Traitement par Fosfomycine

Traitement par C₃G injectables

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine

Et si l'antibiogramme avait été celui-ci :

Antibiogramme
1. *Escherichia coli*
Antibiogramme réalisé par méthode automatisée, Vitek® BioMérieux, rec

	Résultat
Pénicillines	
Ampicilline	Sensible
Amoxicilline/Acide clavulanique	Sensible
Amoxicilline/Ac. clavulanique (cystite)	Sensible
Ticarcilline	Sensible
Témocilline	Sensible
Pipéracilline/Tazobactam	Sensible
Mécillina	Sensible
Ertapénème	Sensible
Céphalosporines	
Céfoxitine	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céphalosporines orales	
Céfixime	Sensible
Aminosides	
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Sulfamides et associations	
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	
Nitrofuranes	Sensible
Quinolones	
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Sensible
Divers	
Fosfomycine	Sensible

Que proposez-vous ?

Traitement par Amoxicilline

Traitement par Cefixime

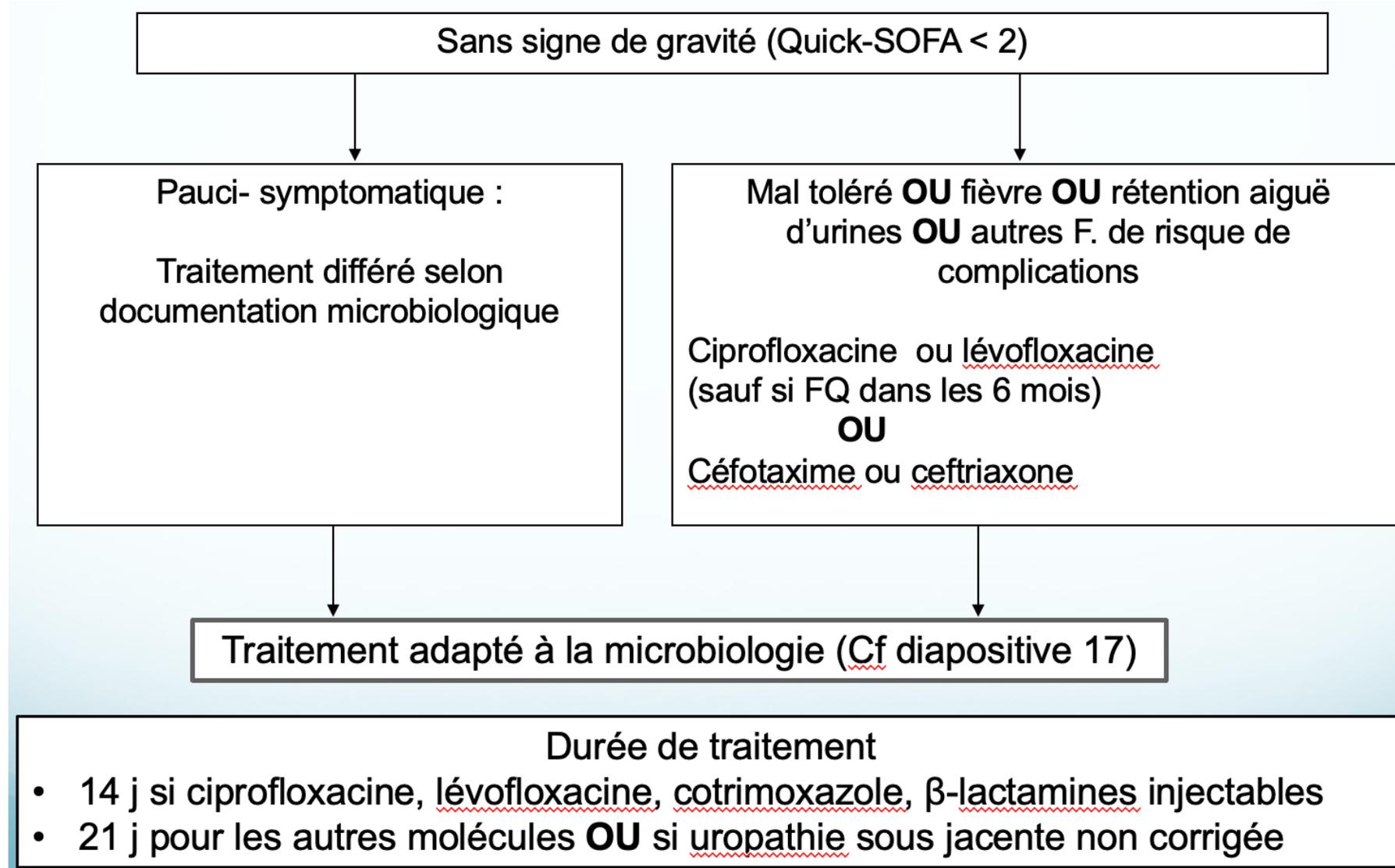
Traitement par Triméthoprim/sulfaméthoxazole

Traitement par Ofloxacine

Traitement par Fosfomycine

Traitement par C3G injectables

PRISE EN CHARGE : Infection urinaire masculine



Dois je m'inquiéter
des résistances
aux C₃G ?



RESISTANCE AUX C₃G

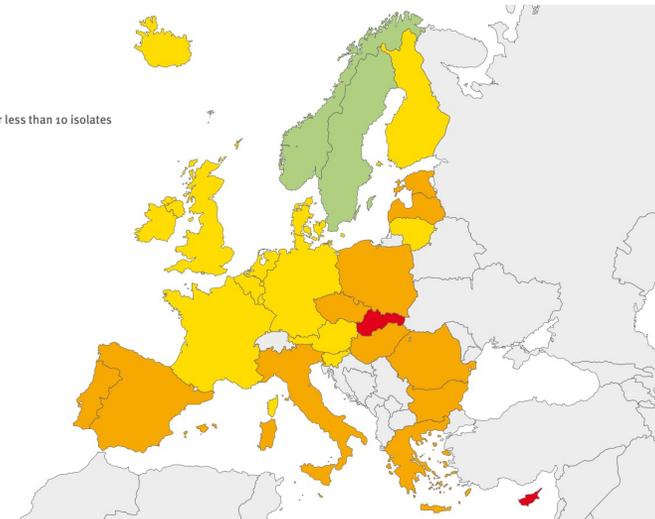
1 Epidémiologie

E.coli

2011



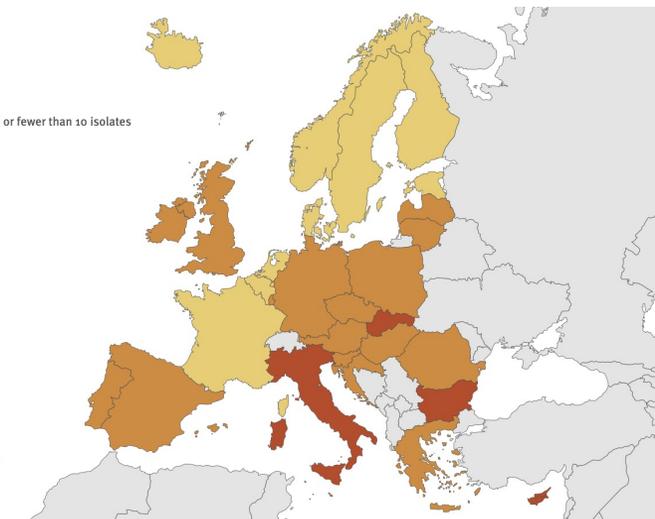
Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



2018



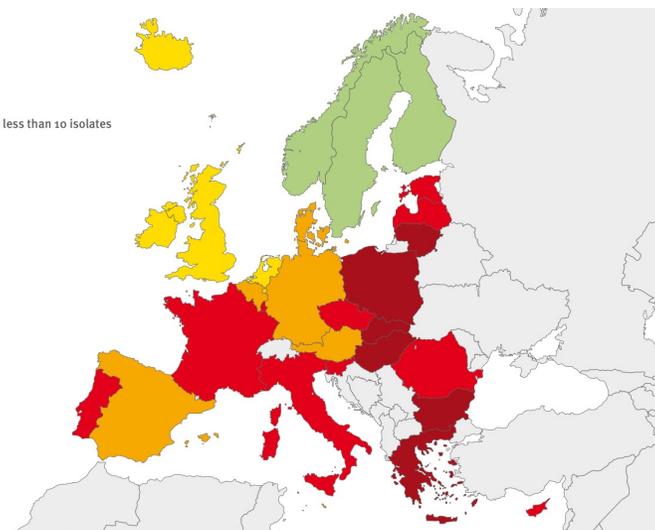
Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



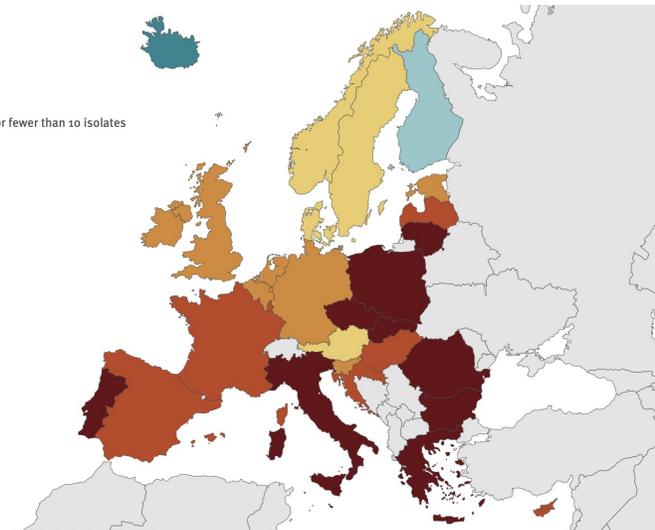
K.pneumoniae



Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



RESISTANCE AUX C₃G

2 – Quel est le mécanisme de résistance ?

CLASSIFICATION DES ENTEROBACTERIES

Groupe de β-lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Uréidopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de β-lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

RESISTANCE AUX C₃G

2 – Quel est le mécanisme de résistance ?

Groupe de β -lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Uréidopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de β -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

RESISTANCE AUX C₃G

2 – Quel est le mécanisme de résistance ?

ALERTE !

Antibiogramme

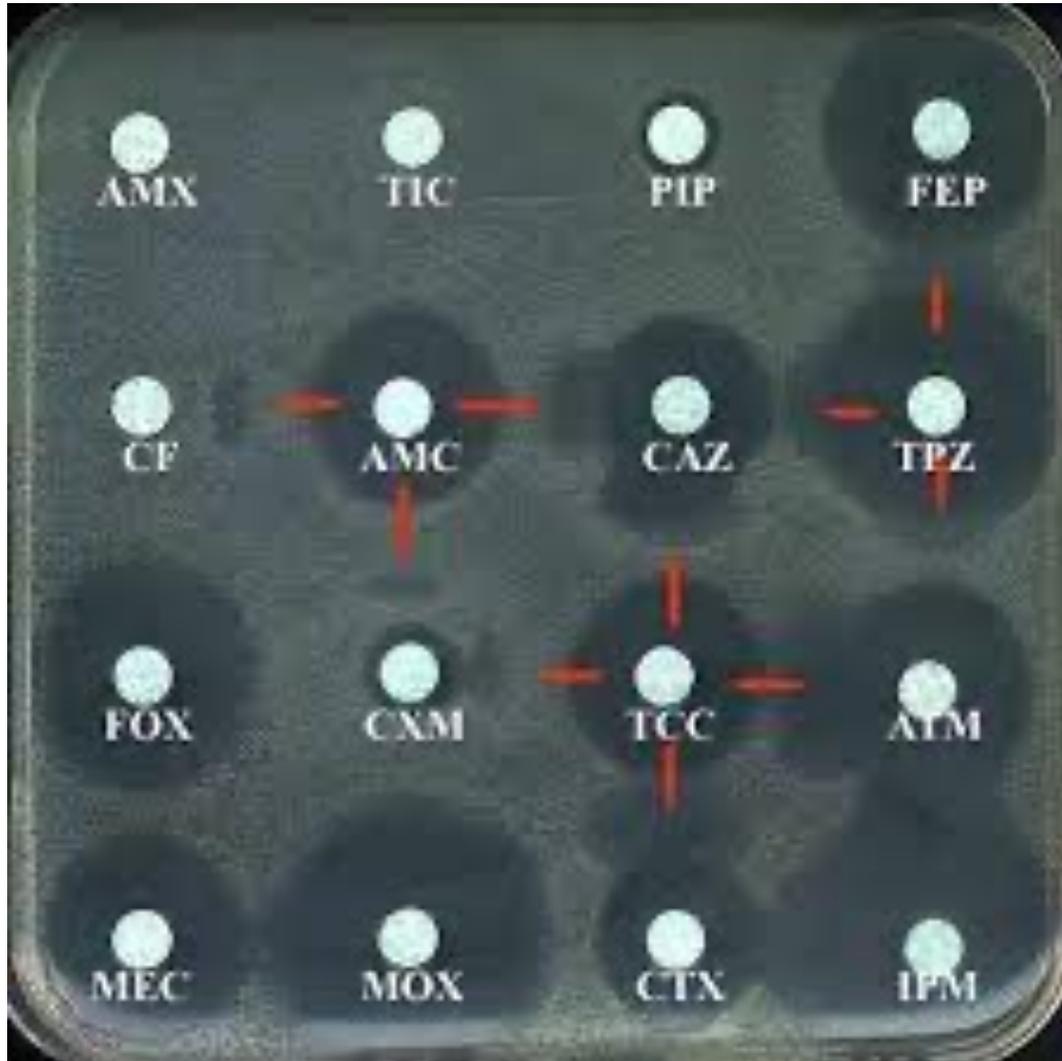
1. *Escherichia coli* (27 A.) Sexe M

Antibiogramme réalisé par méthode automatisée, Vitek® BioMérieux, re

	Résultat
Pénicillines	
Ampicilline	Sensible
Amoxicilline/Acide clavulanique	Sensible
Amoxicilline/Ac. clavulanique (cystite)	Sensible
Ticarcilline	Sensible
Témocilline	Sensible
Pipéracilline/Tazobactam	Sensible
Mécillinam	Sensible
Ertapénème	Sensible
Céphalosporines	
Céfoxitine	Sensible
Ceftriaxone	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Céphalosporines orales	
Céfixime	Sensible
Aminosides	
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Sulfamides et associations	
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Sensible
Nitrofuranes	
Nitrofuranes	Sensible
Quinolones	
Acide nalidixique	Sensible
Ofloxacine	Sensible
Divers	
Fosfomycine	Sensible

RESISTANCE AUX C₃G

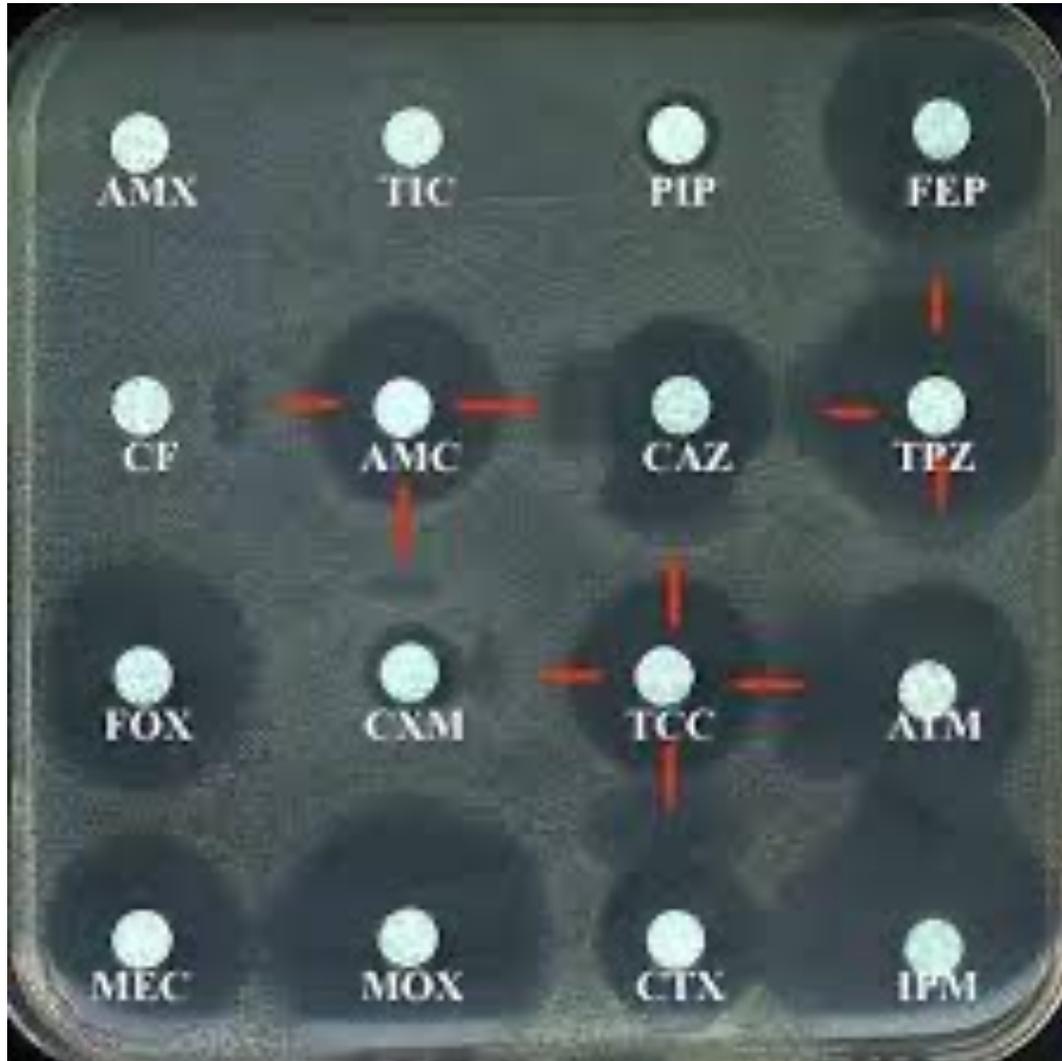
2 – Quel est le mécanisme de résistance ?



AMX	Amoxicilline
AMC	Augmentin
TIC	Ticarcilline
TCC	Claventin
PIP	Piperacilline
TPZ	Tazocilline
FOX	Cefoxitine
CXM	Ceftriaxone
CTX	Cefotaxime
CAZ	Ceftazidime
FEP	Cefepime
ATM	Aztreonam
IPM	Imipenem

RESISTANCE AUX C₃G

2 – Quel est le mécanisme de résistance ?



AMX	Amoxicilline	R
AMC	Augmentin	I-S
TIC	Ticarcilline	R
TCC	Claventin	I-S
PIP	Piperacilline	R
TPZ	Tazocilline	I-S

FOX	Cefoxitine	S
-----	------------	---

CXM	Ceftriaxone	R
CTX	Cefotaxime	I-R
CAZ	Ceftazidime	I-R

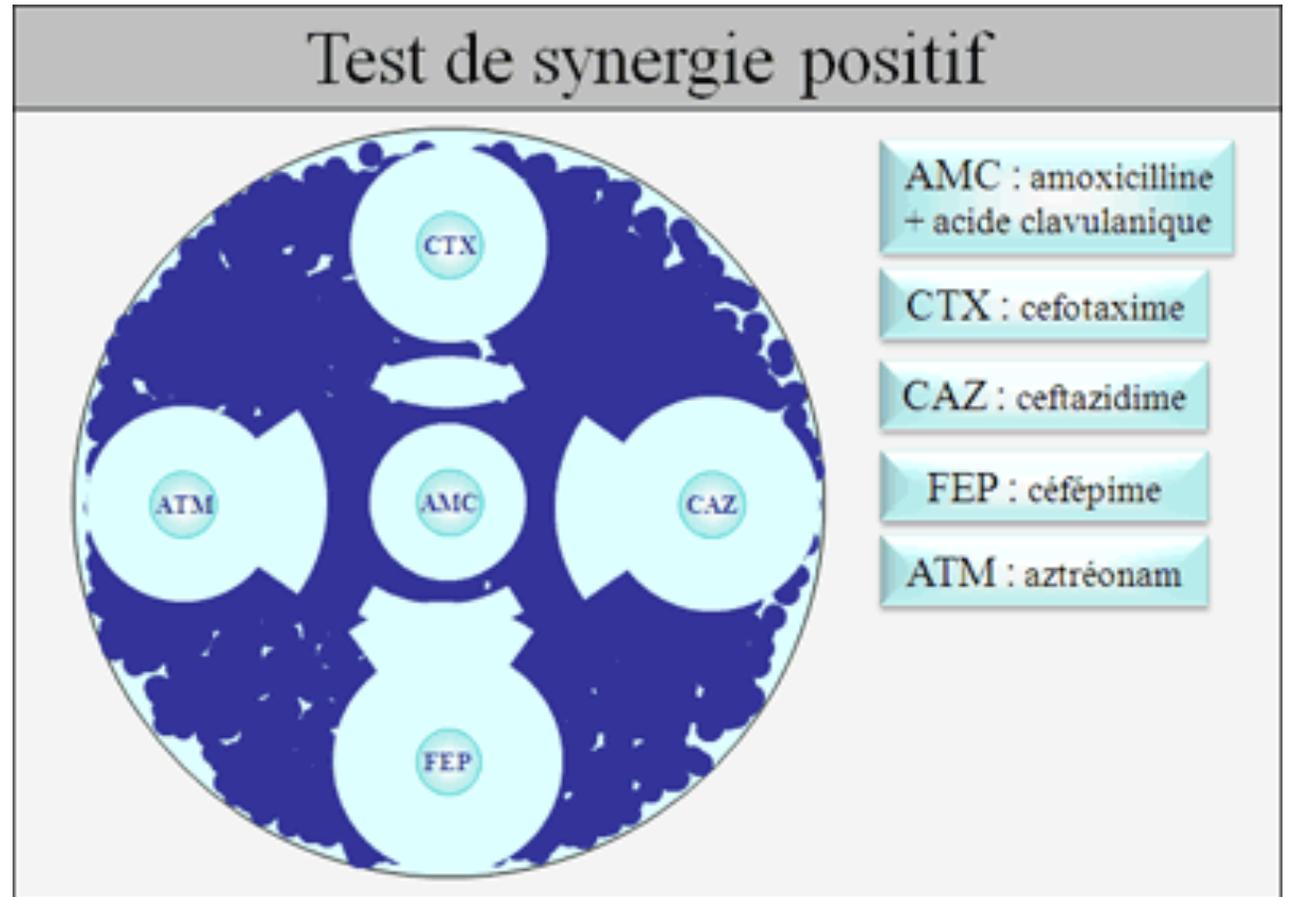
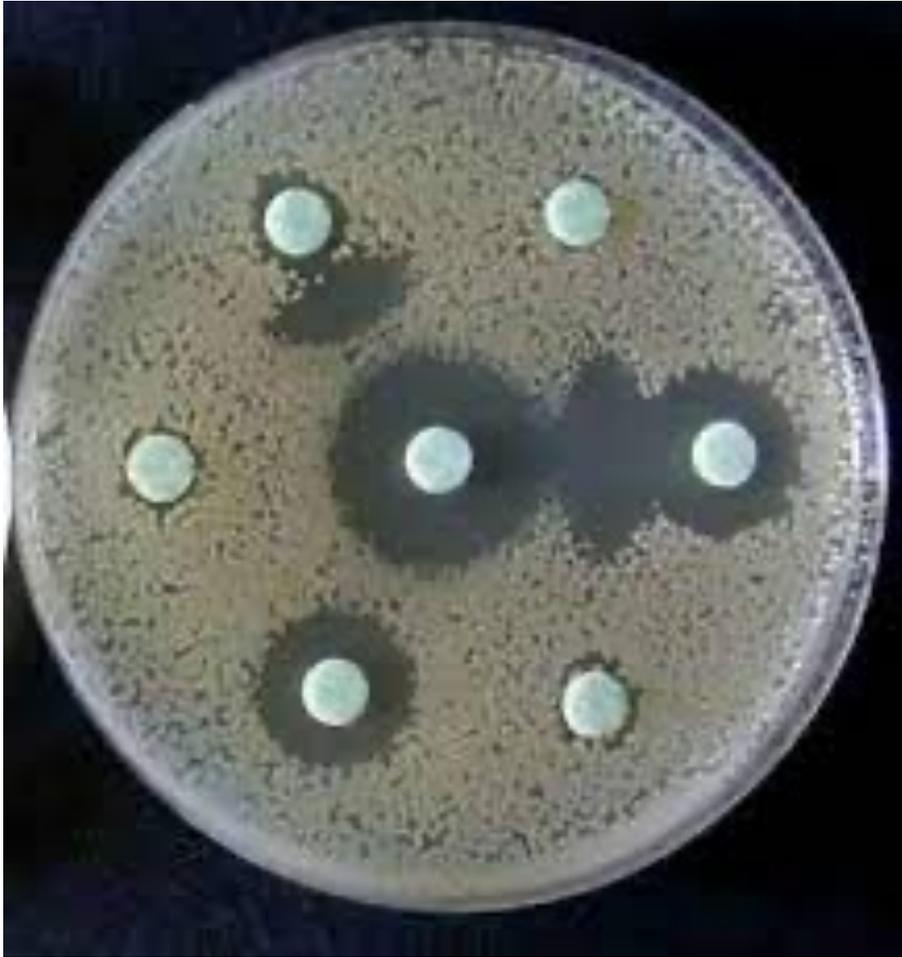
FEP	Cefepime	S
-----	----------	---

ATM	Aztreonam	
-----	-----------	--

IPM	Imipenem	S
-----	----------	---

RESISTANCE AUX C₃G

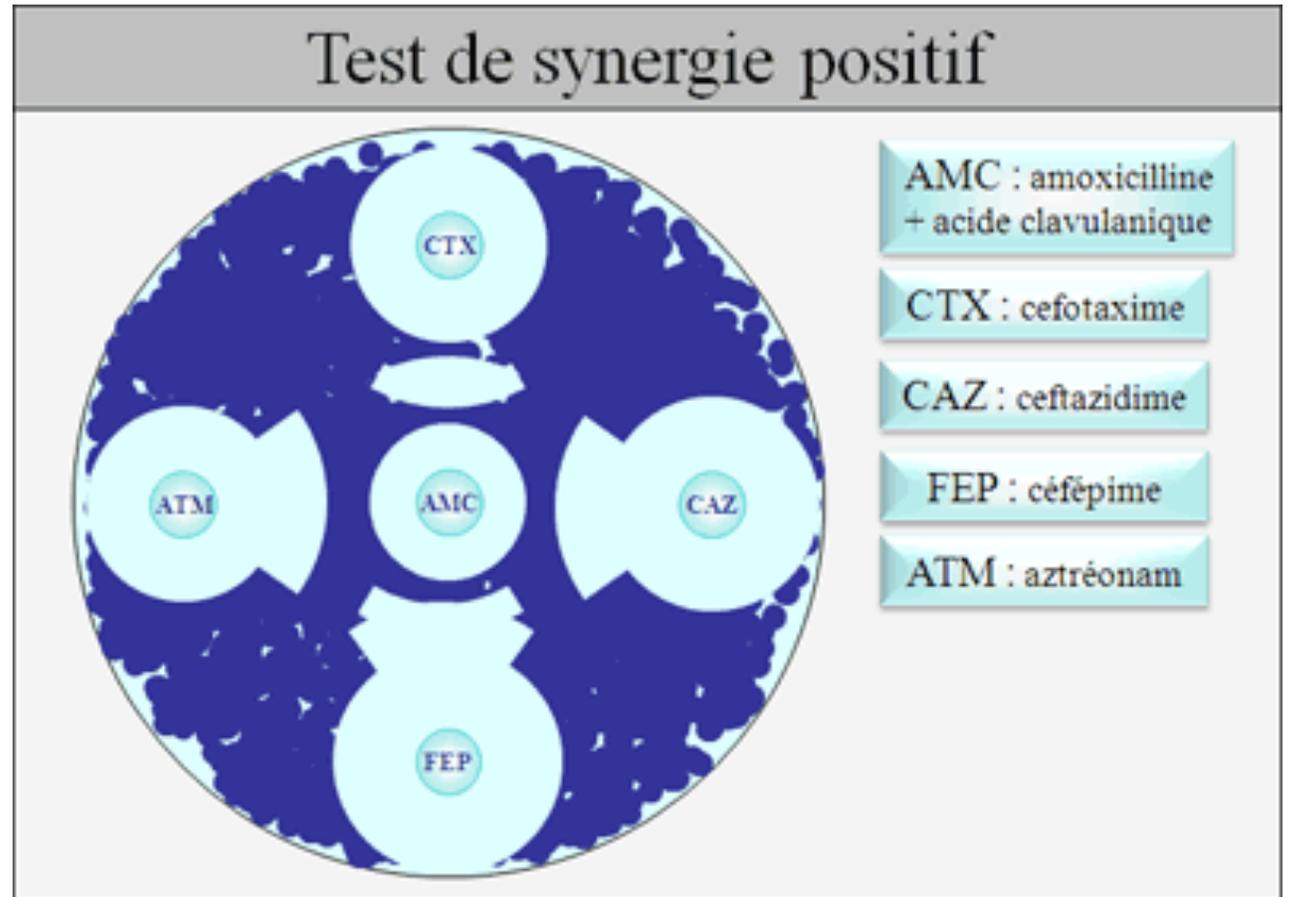
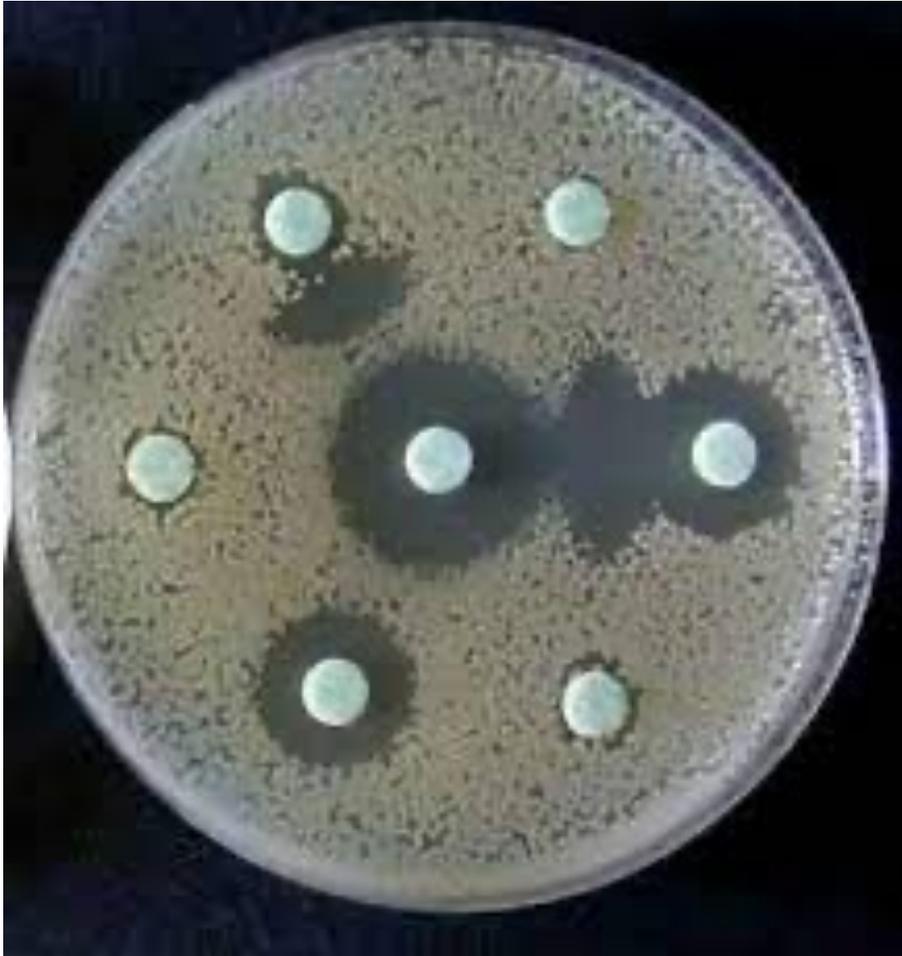
2 – Quel est le mécanisme de résistance ?



RESISTANCE AUX C₃G

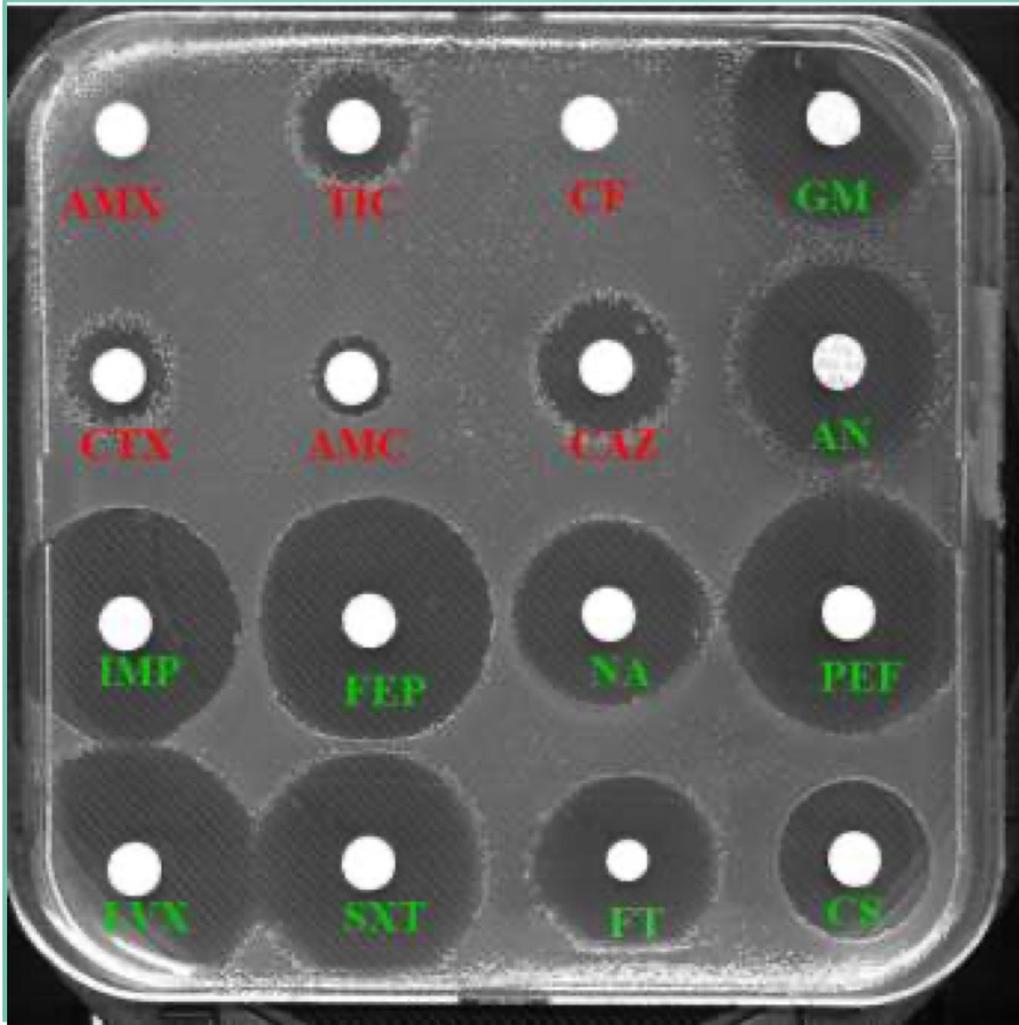
2 – Quel est le mécanisme de résistance ?

Sécrétion de BLSE



RESISTANCE AUX C₃G

2 – Quel est le mécanisme de résistance ?

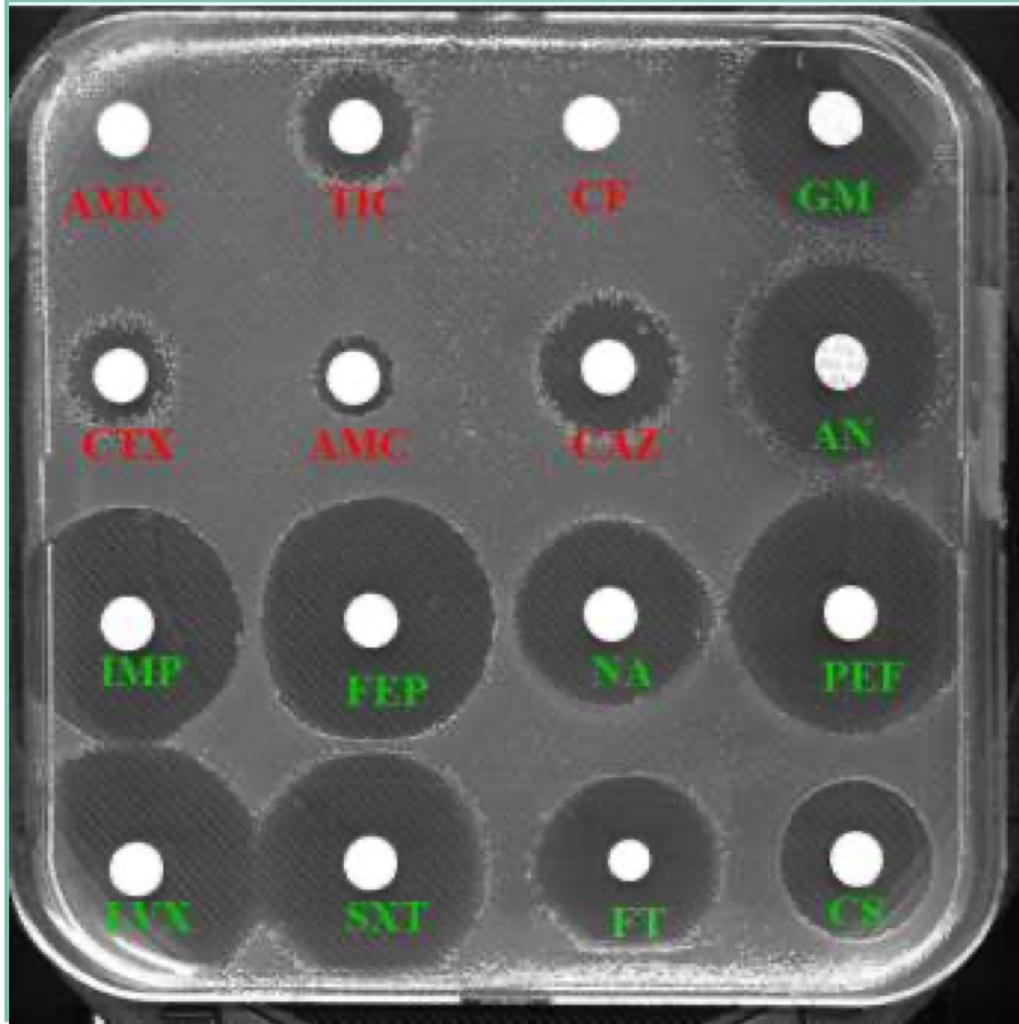


AMX	Amoxicilline
AMC	Augmentin
TIC	Ticarcilline
TCC	Claventin
PIP	Piperacilline
TPZ	Tazocilline
FOX	Cefoxitine
CXM	Cefotaxime
CTX	Ceftriaxone
CAZ	Ceftazidime
FEP	Cefepime
ATM	Aztreonam
IPM	Imipenem

RESISTANCE AUX C₃G

2 – Quel est le mécanisme de résistance ?

Sécrétion de Céphalosporinase



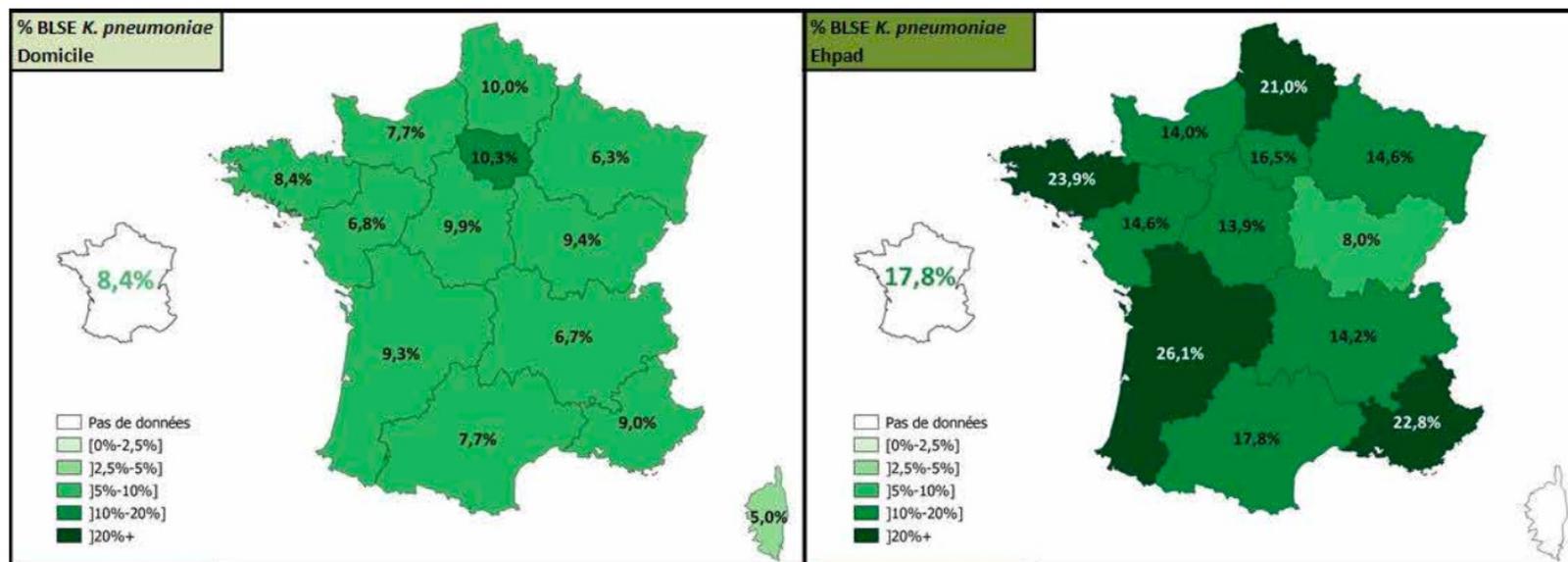
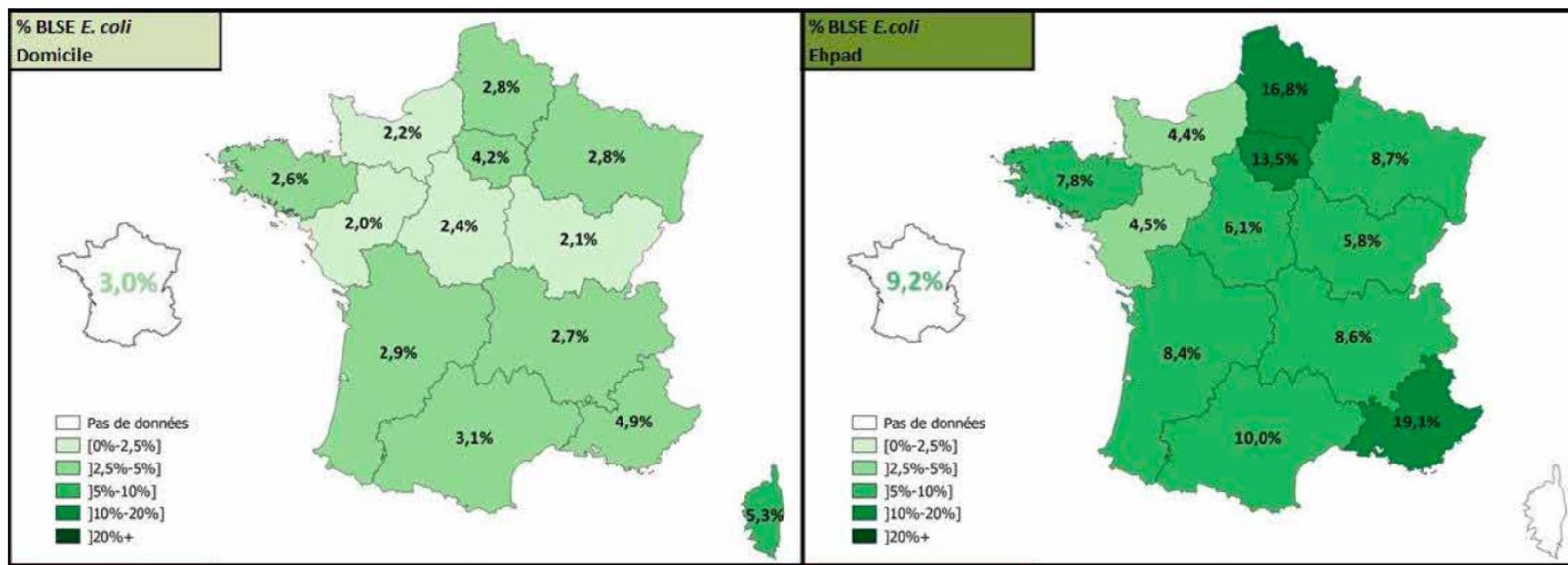
AMX	Amoxicilline	R
AMC	Augmentin	R
TIC	Ticarcilline	R
TCC	Claventin	R
PIP	Piperacilline	
TPZ	Tazocilline	
FOX	Cefoxitine	R
CXM	Cefotaxime	
CTX	Ceftriaxone	R
CAZ	Ceftazidime	R
FEP	Cefepime	S
ATM	Aztreonam	
IPM	Imipenem	I

RESISTANCE AUX C₃G

PLASMIDIQUE DONC TRANSMISSIBLE

	BLSE	Case déréprimée
Synergies	Présence de synergies entre C3G/C4G/Azt et AMC/TCC	Absence de synergie
Céfoxitine	Sensible	Résistant
Céfépime	Intermédiaire/Résistant	Sensible
Co-résistances	Fréquentes	Plus rares

RESISTANCE AUX C₃G



RESISTANCE AUX C₃G



Pyélonéphrite ou
Infection urinaire masculine

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

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Céfépime ?

Etude rétrospective, bi-centrique, entre 2002 et 2007

197 bactériémies KP EC BLSE : portes d'entrée KT / pneumonies / infections urinaires

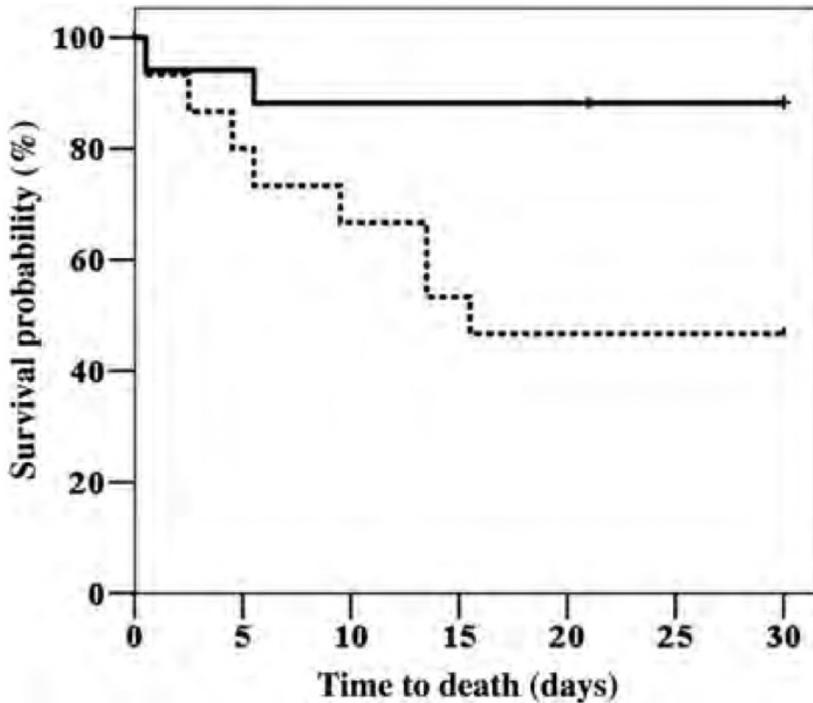


Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis of Associations Between Different Variables and 30-Day Mortality in the Definitive Therapy Cohort

Variable	Survivors (n = 141)	Nonsurvivors (n = 37)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Age, years (mean ± SD)	65.1 ± 17.1	69.7 ± 16.915
Male	78 (55.1)	21 (56.8)	1.06 (.51–2.2)	1.0
Hospital-onset bacteremia	96 (68.1)	31 (83.8)	2.42 (.94–6.22)	.07	1.46 (.47–4.48)	.51
Urosepsis	38 (27.0)	1 (2.7)	0.08 (.01–.57)	.001	0.18 (.02–1.43)	.1
Pitt bacteremia score ≥4 points	85 (60.3)	34 (91.9)	7.47 (2.19–25.49)	<.001	5.36 (1.37–20.91)	.016
Rapidly fatal underlying disease	9 (6.4)	11 (29.7)	6.21 (2.34–16.47)	<.001	4.42 (1.54–12.64)	.006
Definitive therapy with cefepime	7 (5.0)	10 (27.0)	7.09 (2.48–20.27)	<.001	9.93 (2.77–31.91)	<.001

Data are given as number (percentage) unless otherwise specified. Ellipses indicate not available.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Céfépime ?

Etude rétrospective, bi-centrique, entre 2002 et 2007

197 bactériémies KP EC BLSE : portes d'entrée KT / pneumonies / infections urinaires

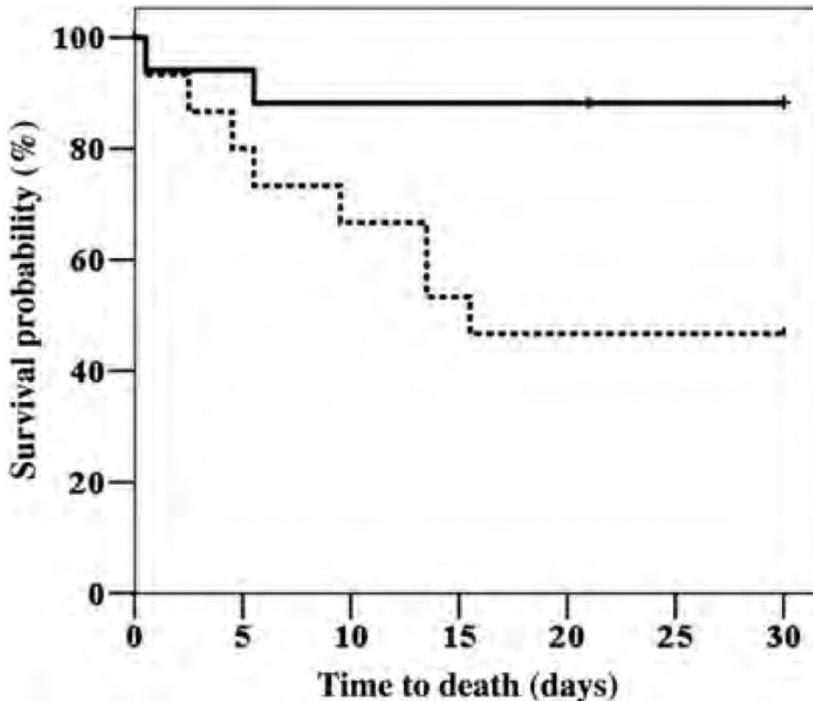


Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis of Associations Between Different Variables and 30-Day Mortality in the Definitive Therapy Cohort

Variable	Survivors (n = 141)	Nonsurvivors (n = 37)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Age, years (mean ± SD)	65.1 ± 17.1	69.7 ± 16.915
Male	78 (55.1)	21 (56.8)	1.06 (.51–2.2)	1.0
Hospital-onset bacteremia	96 (68.1)	31 (83.8)	2.42 (.94–6.22)	.07	1.46 (.47–4.48)	.51
Urosepsis	38 (27.0)	1 (2.7)	0.08 (.01–.57)	.001	0.18 (.02–1.43)	.1
Pitt bacteremia score ≥4 points	85 (60.3)	34 (91.9)	7.47 (2.19–25.49)	<.001	5.36 (1.37–20.91)	.016
Rapidly fatal underlying disease	9 (6.4)	11 (29.7)	6.21 (2.34–16.47)	<.001	4.42 (1.54–12.64)	.006
Definitive therapy with cefepime	7 (5.0)	10 (27.0)	7.09 (2.48–20.27)	<.001	9.93 (2.77–31.91)	<.001

Data are given as number (percentage) unless otherwise specified. Ellipses indicate not available.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

► Recommendations

Il est recommandé d'utiliser le céfépime de préférence aux carbapénèmes dans le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C₃G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection. (Grade C : le céfépime doit être utilisé à forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale sous surveillance neurologique.) (AE)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Tazocilline ?

MERINO Trial : RCT multicentrique ouvert

378 bactériémies à *E. coli* ou *Klebsiella sp* Ceftriaxone-R, Mero-S, Pip-taz-S

55 à 65% de portes d'entrée urinaire

Randomisation à la 72^e heure: Méropénème 1gx3 versus Piptaz 4gx4

Table 2. Primary Analysis and Subgroup Analyses

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (-∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (-∞ to 12.8)	.76

→ Arrêt prématuré de l'essai en 2018

→ Subdata : mortalité corrélée à la CMI > 8mg/L

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Tazocilline ?

MERINO Trial : RCT multicentrique ouvert

378 bactériémies à *E. coli* ou *Klebsiella sp* Ceftriaxone-R, Mero-S, Pip-taz-S

55 à 65% de portes d'entrée urinaire

Randomisation à la 72^e heure: Méropénème 1gx3 versus Piptaz 4gx4

Table 2. Primary Analysis and Subgroup Analyses

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (-∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (-∞ to 12.8)	.76

→ Arrêt prématuré de l'essai en 2018

→ Subdata : mortalité corrélée à la CMI > 8mg/L

Il est recommandé d'utiliser l'association pipéracilline-tazobactam en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie. En cas d'utilisation pour une infection d'origine non urinaire, la détermination de la CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/l. (AE)

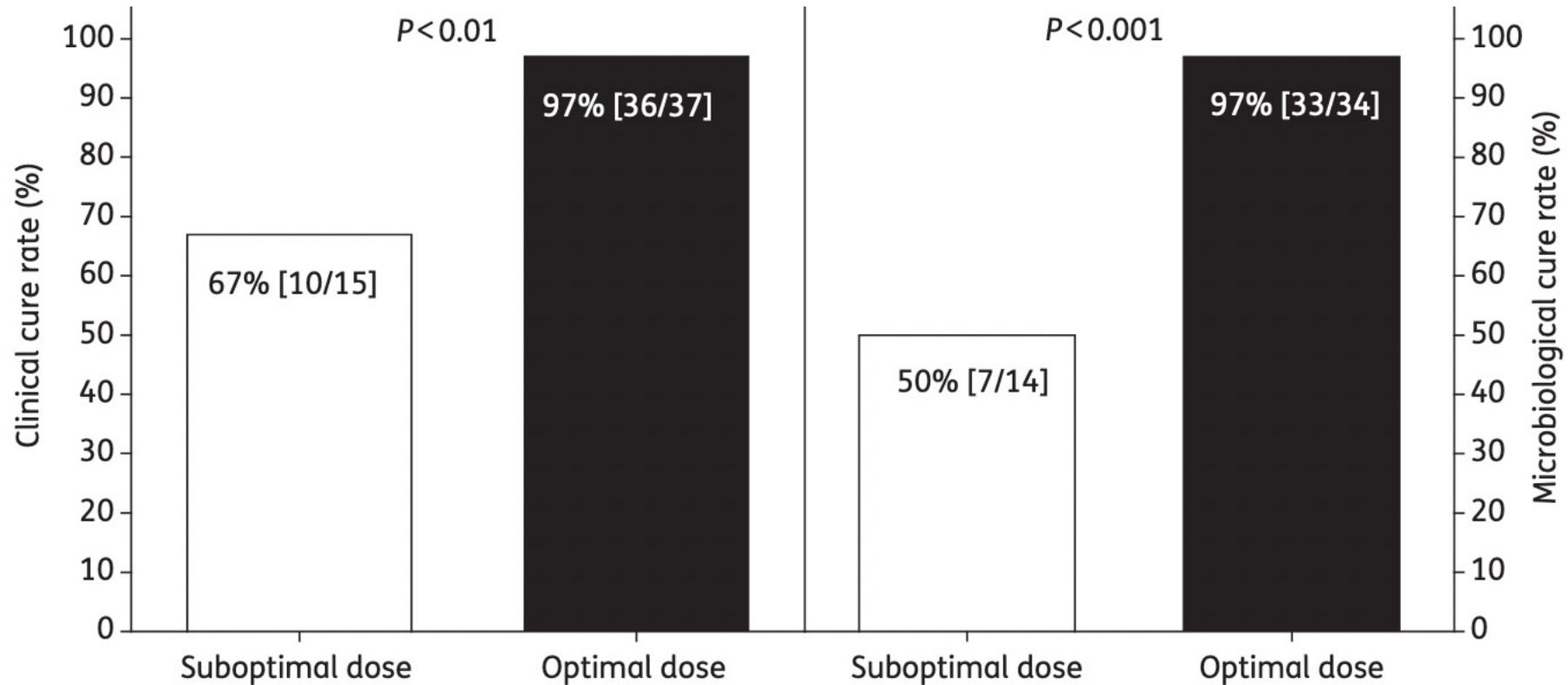
Il est recommandé d'administrer la pipéracilline-tazobactam en perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, et avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kgs). (AE)



RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Témocilline ? = dérivé de la ticarcilline active sur BLSE et ampC

92 infections à entérobactéries dont 60% à EBLSE



RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Témocilline ? = dérivé de la ticarcilline active sur BLSE et ampC

92 infections à entérobactéries dont 60% à EBLSE



TABLE 2 Probability of pharmacological success ([Table view](#))

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target ^a			
		T>MIC = 50%	T>MIC = 100%	T>4MIC = 50%	T>4MIC = 100%
2 g 4 times/day	1 h	92	22	70	5.4
2 g 4 times/day	4 h	100	76	99	38
8 g/day	Continuous	100	100	100	98.5

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Témocilline ? = dérivé de la ticarcilline active sur BLSE et ampC

92 infections à entérobactéries dont 60% à EBLSE



TABLE 2 Probability of pharmacological success ([Table view](#))

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target ^a			
		T>MIC = 50%	T>MIC = 100%	T>4MIC = 50%	T>4MIC = 100%
2 g 4 times/day	1 h	92	22	70	5.4
2 g 4 times/day	4 h	100	76	99	38
8 g/day	Continuous	100	100	100	98.5

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Cefoxitine ? = céphamycines non hydrolysée par les BLSE

33 patients : males ($n = 26$), 70 years (23–93) / urinary ($n = 23$) - catheter-related bloodstream infections ($n = 4$)

Clinical outcome favorable in 30 of 33 patients in the first 48 h after the start of cefoxitin
and in 20 (of 24 evaluable) at the end of follow-up.

Six microbiological failures were documented and resistance to cefoxitin **emerged in two strains of *K. pneumoniae*.**

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Cefoxitine ? = céphamycines non hydrolysée par les BLSE

33 patients : males ($n = 26$), 70 years (23–93) / urinary ($n = 23$) - catheter-related bloodstream infections ($n = 4$)
Clinical outcome favorable in 30 of 33 patients in the first 48 h after the start of cefoxitin
and in 20 (of 24 evaluable) at the end of follow-up.

Six microbiological failures were documented and resistance to cefoxitin **emerged in two strains of *K. pneumoniae*.**

one-year retrospective monocentric observational study - 53 patients / bloodstream and/ or UTI due to ESBL-E
No difference was globally observed in clinical cure
ten relapses, 7 (**70 %**) **were caused by *Klebsiella pneumoniae*** strains (34 % of the initial isolated bacteria).

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES

Cefoxitine ? = céphamycines non hydrolysée par les BLSE

33 patients : males ($n = 26$), 70 years (23–93) / urinary ($n = 23$) - catheter-related bloodstream infections ($n = 4$)
Clinical outcome favorable in 30 of 33 patients in the first 48 h after the start of cefoxitin
and in 20 (of 24 evaluable) at the end of follow-up.

Six microbiological failures were documented and resistance to cefoxitin **emerged in two strains of *K. pneumoniae***.

one-year retrospective monocentric observational study - 53 patients / bloodstream and/ or UTI due to ESBL-E
No difference was globally observed in clinical cure
ten relapses, 7 (**70 %**) **were caused by *Klebsiella pneumoniae*** strains (34 % of the initial isolated bacteria).

► Recommendations



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Il est recommandé d'utiliser la céfoxitine en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à *E. coli* BLSE sans signe de gravité. (Grade C)

Il est recommandé d'administrer la céfoxitine avec une posologie élevée (100 mg/kg/j, sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue, et après une dose de charge initiale de 2 g. (Grade C)

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable		
	Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C ₃ G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 ^{er}	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 ^e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou piperacilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
5 ^e	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 ^e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable		
	Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 ^{er}	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 ^e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou piperacilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
5 ^e	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 ^e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable		
	Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 ^{er}	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 ^e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou pipéracilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
5 ^e	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 ^e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

Céphalosporinase

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable		
	Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 ^{er}	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 ^e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou piperacilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 ^e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

Emergence de résistance chez *Klebsiella*

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable	
Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C ₃ G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 ^{er} Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^e Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 ^e Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou piperacilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
5 ^e Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 ^e Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

ATTENTION - Administration en continue

RESISTANCE AUX C₃G et EPARGNE DES CARBAPENEMES



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable		
	Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 ^{er}	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 ^e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou piperacilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
5 ^e	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 ^e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

ATTENTION – CMI < 8

PLAN

- Physiopathologie
- Diagnostic
- Prise en charge :
 - Cystites simples / à risque de complication
 - Pyélonéphrite
 - Infection urinaire masculine
- Résistance aux fluoroquinolones
- Résistance aux C3G et épargne des carbapénèmes
- **Infections urinaires associées aux soins**
- Infections urinaires basses récidivantes récidivantes

INFECTION URINAIRE ASSOCIEE AUX SOINS

4 mécanismes :

1. Acquisition lors de la mise en place de la sonde

2. Acquisition par voie endo-luminale

Anciennement dominant avec le "système ouvert".

Reste possible en cas de violation du système

3. Acquisition par voie extra-luminale ou périurétrale

Mécanisme de contamination prédominant.

Les bactéries d'origine digestive colonisent le périnée puis migrent vers l'urètre et la vessie par la surface externe de la sonde.

4. Acquisition par voie lymphatique ou hématogène

Cette porte d'entrée est mineure.

Très fréquent

40% des infections nosocomiales

Risque cumulé de 100% après 30 jours de sondage

INFECTION URINAIRE ASSOCIEE AUX SOINS

Diagnostic difficile

La fièvre ou l'hypothermie (<36°),

L' altération de l'état mental, malaise général ou léthargie du sujet âgé

EN ABSENCE d'autre cause identifiée d'infection

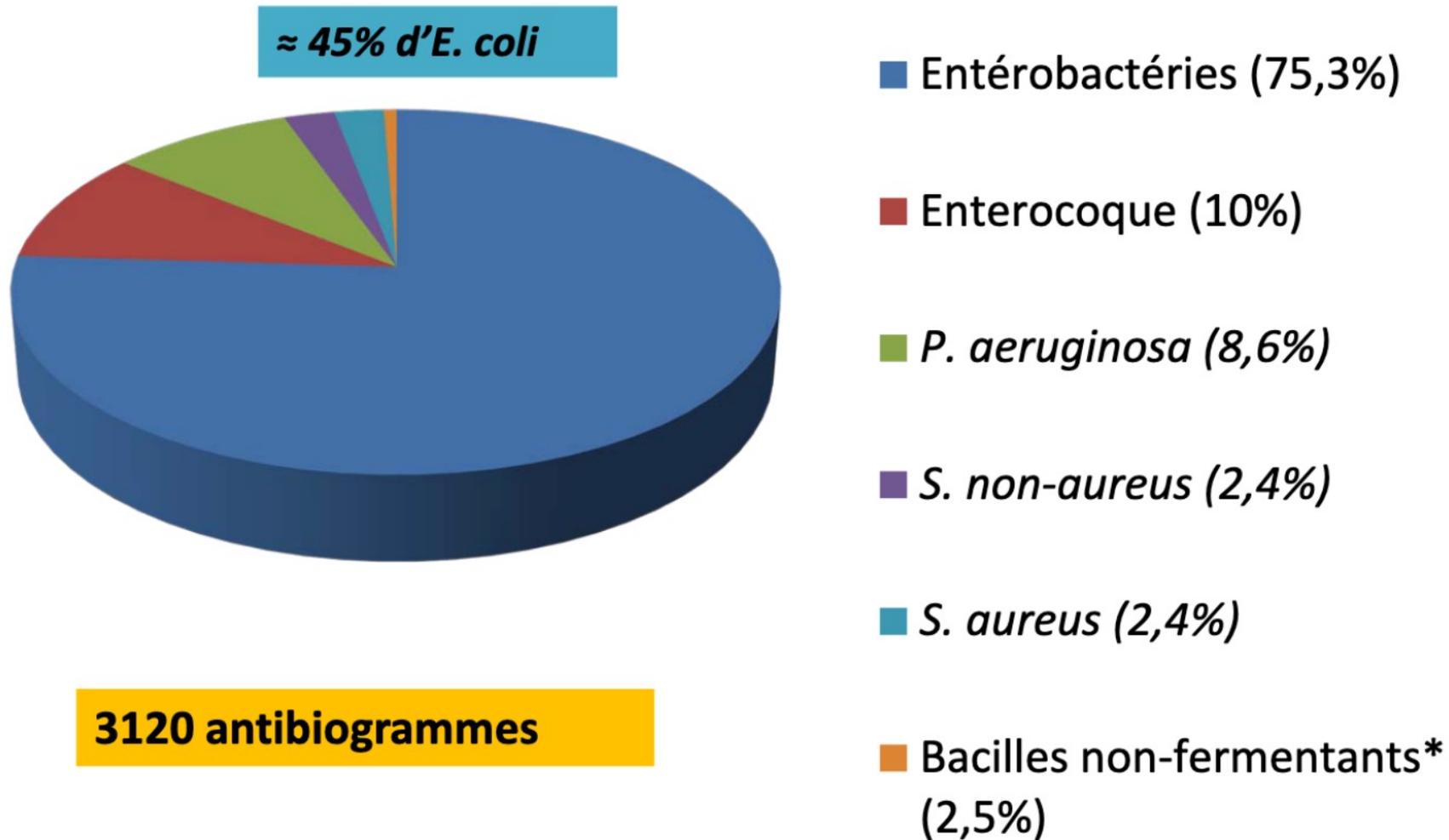
- Un **ECBU** par ponction sur le site spécifique de ponction (opercule) après désinfection soigneuse

« Il n'est pas recommandé de changer une sonde vésicale pour réaliser un ECBU »

INTERPRETATION ? **Leucocyturie** → pas d'intérêt chez le patient sondé

Bactériurie → seuil augmenté à 10^5 CFU/ml

INFECTION URINAIRE ASSOCIEE AUX SOINS



D'après Dr Dupieux (GHN) et Dr Dumitrescu (CHLS)

INFECTION URINAIRE ASSOCIEE AUX SOINS

Traitement

1 – Une antibiothérapie adaptée à la bactérie et à son antibiogramme

2 – Le retrait de la sonde urinaire, ou le changement de la sonde lorsque le drainage est indispensable **TOUJOURS SE POSER LA QUESTION**

« Il est recommandé d'effectuer ce changement de la sonde urinaire 24h après le début de l'antibiothérapie »

Un retrait de sonde urinaire doit se pratiquer entre 22heures et 8 heures,
avec une surveillance de la reprise des mictions spontanées

INFECTION URINAIRE ASSOCIEE AUX SOINS

Prévention

- **Toilette à l'eau et au savon avant pose de la sonde**
Pose en conditions stériles
- **Limitation des indications des sondages**
→ Pas de sondage de confort (sauf exception)
- **Limitation de la durée**
 - Reposer toujours la question au médecin de la nécessité de maintenir la sonde
- **Le sondage à demeure doit devenir l'exception**
Les alternatives : Etui pénien
Les sondages intermittents : auto-sondages / hétéro-sondages

PLAN

- Physiopathologie
- Diagnostic
- Prise en charge :
 - Cystites simples / à risque de complication
 - Pyélonéphrite
 - Infection urinaire masculine
- Résistance aux fluoroquinolones
- Résistance aux C3G et épargne des carbapénèmes
- Infections urinaires associées aux soins
- **Infections urinaires basses récidivantes récidivantes**

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Définitions : + de 4 épisodes d'infections urinaires (+/- fébriles) par an

Facteurs favorisants : Rapports sexuels
Ménopause – sécheresse vaginale

Pathologie vésicale et urologique

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Définitions : + de 4 épisodes d'infections urinaires (+/- fébriles) par an

Facteurs favorisants :
Rapports sexuels
Ménopause – sécheresse vaginale

Pathologie vésicale et urologique

« Maladie temporaire »

Règles hygiéno-diététiques

Antibioprophylaxie par
Fosfomycine-trométamol
Triméthoprime

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Définitions : + de 4 épisodes d'infections urinaires (+/- fébriles) par an

Facteurs favorisants : Rapports sexuels
Ménopause – sécheresse vaginale

Pathologie vésicale et urologique

« Maladie complexe »

Règles hygiéno-diététiques
peu aidantes

Antibioprophylaxie par
Fosfomycine-trométamol
Triméthoprime

WOCA

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Étude observationnelle
Prospective

Patients avec vessie
neurologique

38 patients - 22 men (58%)
16 women (42%)

mean age was 45.9 –
13.9 years (mean – SD)

Salomon, JAC, 2006

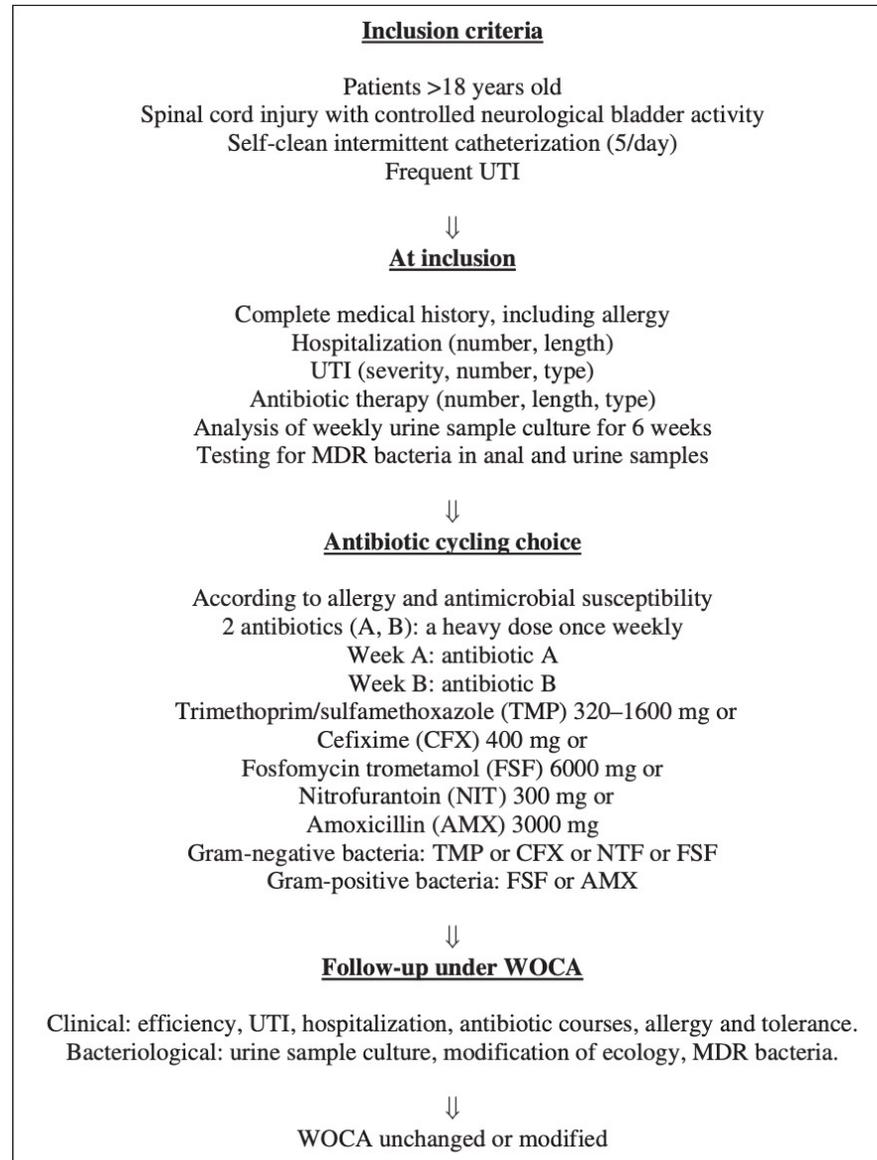


Table 1. Evolution of UTI, antibiotic consumption and bacteriological results under the WOCA programme

Variables	Before WOCA	Under WOCA	P
Urinary tract infection			
symptomatic UTI/patient-year	9.4	1.8	0.0002
including:			
febrile UTI/patient-year:	0.74	0.31	0.04
orchitis	7	0	
pyelonephritis	150	13	
prostatitis	40	6	
Hospitalization and antibiotic consumption			
hospitalizations/patient-year	0.23	0.09	0.0012
total hospital days/patient-year	3.97	1.18	<0.0001
total days of curative antibiotic/patient-year	111	14	<0.0001
total duration of antibiotic (including preventive and curative therapy)	111	68	0.04
broad-spectrum antibiotic	77.7%	12.1%	<0.0001
Bacterial evolution			
percentage of positive urine sample cultures ^a	98.4%	31.8%	<0.0001
MDR colonized patients ^b	6/38	2/38	NS

^aUrine sample culture reflects urinary colonization before and under WOCA.

^bPatients colonized with MDR bacteria.

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Étude observationnelle
Prospective

Patients avec vessie
neurologique

38 patients - 22 men (58%)
16 women (42%)

mean age was 45.9 –
13.9 years (mean – SD)

Salomon, JAC, 2006

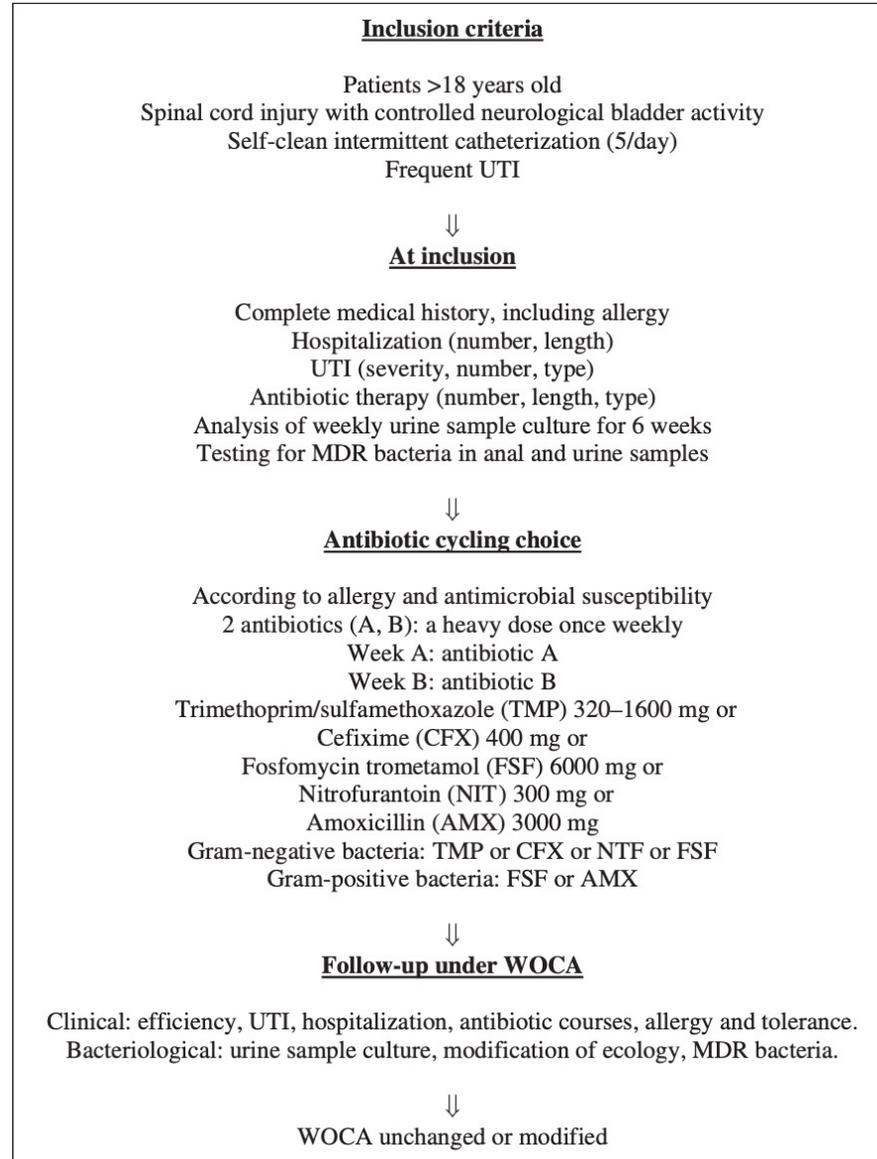


Table 1. Evolution of UTI, antibiotic consumption and bacteriological results under the WOCA programme

Variables	Before WOCA	Under WOCA	P
Urinary tract infection			
symptomatic UTI/patient-year	9.4	1.8	0.0002
including:			
febrile UTI/patient-year:	0.74	0.31	0.04
orchitis	7	0	
pyelonephritis	150	13	
prostatitis	40	6	
Hospitalization and antibiotic consumption			
hospitalizations/patient-year	0.23	0.09	0.0012
total hospital days/patient-year	3.97	1.18	<0.0001
total days of curative antibiotic/patient-year	111	14	<0.0001
total duration of antibiotic (including preventive and curative therapy)	111	68	0.04
broad-spectrum antibiotic	77.7%	12.1%	<0.0001
Bacterial evolution			
percentage of positive urine sample cultures ^a	98.4%	31.8%	<0.0001
MDR colonized patients ^b	6/38	2/38	NS

^aUrine sample culture reflects urinary colonization before and under WOCA.

^bPatients colonized with MDR bacteria.

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Essai français randomisé 1.1 en ouvert : WOCA prophylaxie VS pas de prophylaxie

Table 1. Study Population Characteristics and Outcome

Variable	WOCA Prophylaxis (N = 23)	No Prophylaxis (N = 22)	P
Baseline			
Sex, n (%)			
Male	16 (70)	14 (64)	
Age, median [IQR], years	48.7 [41.5–60.0]	49.6 [34.7–57.5]	
Weight, median [IQR], kg	68.0 [62.0–72.5]	70.5 [65.2–93.5]	
Number of UTIs per year, median [IQR]	12.0 [6.5–12.0]	9.5 [6.0–11.8]	
Number of febrile UTI per year, median [IQR]	0.0 [0.0–2.0]	2.0 [0.0–3.0]	
Outcome			
Number of UTIs, median [IQR]	1.0 [0.5–2.5]	2.5 [1.2–4.0]	.024
Febrile UTI, n (%)	0 (0)	9 (45)	<.001
Number of hospitalizations, n (%)	3 (14)	6 (29)	.281
Number of hospitalizations due to UTI, n (%)	0 (0)	2 (9)	.233
Number of additional antibiotic cures, ^a median [IQR]	0.0 [0.0–2.0]	3.0 [2.0–5.0]	.004
Number of antibiotic days, ^a median [IQR]	0.0 [0.0–12.0]	11.0 [3.2–28.5]	.018

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; UTI, urinary tract infection; WOCA, weekly oral cyclic antibiotic.

^aExcept for WOCA prophylaxis.

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Table 2. Antibiotic Prescribed for Weekly Oral Cyclic Antibiotic Prophylaxis

Number	Antibiotic Association for WOCA Prophylaxis
14	Fosfomicin-trometamol/cefixim
2	Fosfomicin-trometamol/amoxicillin-clavulanate
2	Fosfomicin-trometamol/sulfamethoxazole-trimethoprim
2	Fosfomicin-trometamol/amoxicillin
1	Fosfomicin-trometamol/furadantin
1	Cefixim/sulfamethoxazole-trimethoprim

Abbreviation: WOCA, weekly oral cyclic antibiotic.

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Table 2. Antibiotic Prescribed for Weekly Oral Cyclic Antibiotic Prophylaxis

Number	Antibiotic Association for WOCA Prophylaxis
14	Fosfomicin-trometamol/cefixim
2	Fosfomicin-trometamol/amoxicillin-clavulanate
2	Fosfomicin-trometamol/sulfamethoxazole-trimethoprim
2	Fosfomicin-trometamol/amoxicillin
1	Fosfomicin-trometamol/furadantin
1	Cefixim/sulfamethoxazole-trimethoprim

Abbreviation: WOCA, weekly oral cyclic antibiotic.

Pas de fluoroquinolone
Pas de céphalosporine

INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Table 2. Antibiotic Prescribed for Weekly Oral Cyclic Antibiotic Prophylaxis

Number	Antibiotic Association for WOCA Prophylaxis
14	Fosfomycin-trometamol/cefixim
2	Fosfomycin-trometamol/amoxicillin-clavulanate
2	Fosfomycin-trometamol/sulfamethoxazole-trimethoprim
2	Fosfomycin-trometamol/amoxicillin
1	Fosfomycin-trometamol/furadantin
1	Cefixim/sulfamethoxazole-trimethoprim

Abbreviation: WOCA, weekly oral cyclic antibiotic.

Pas de fluoroquinolone
Pas de céphalosporine

Table 3. Nasal and Intestinal Carriage of Multidrug-resistant Organisms Among Patients With Neurogenic Bladder Under Weekly Oral Cyclic Antibiotic Prophylaxis and No Prophylaxis

	MRSA (Nasal)		3GC-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (Intestinal)	
	At Inclusion	6-Month Follow-up	At Inclusion	6-Month Follow-up
WOCA prophylaxis (n = 23)	4/23	0/16	5/22	1/18
No prophylaxis (n = 22)	2/22	0/16	3/20	1/18

N = 45, number of positive isolates.

Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; WOCA, weekly oral cyclic antibiotic; 3GC, third-generation cephalosporins.

Merci pour votre attention