



1 ° Journée régionale, Jeudi 19 Juin 2008 :
Antibiotiques et résistance: est-il trop tard?
L'exemple des fluoroquinolones.

**Le bon usage des
fluoroquinolones :
confrontations cliniciens
bactériologistes autour de cas
cliniques**

L'infection urinaire
L. Tronchon – C. Cattoen

Question 3: Devant une pyélonéphrite aigue communautaire sans signe de gravité chez une femme de 35 ans non enceinte et sans antécédent connu, que prescrivez-vous le plus fréquemment avant documentation bactériologique ?

Choix proposés

A Amoxicilline

B Amox-Ac

C C3G

D Fluoroquinolone

E Cotrimoxazole



Cas 3

- **Forme Simple**
 - Gravité potentielle en cas d'échec
 - Importance du traitement initial
 - **Recommandations :**
 - **SPILF 1990 (MMI 1991)**
 - Aztreonam - C2 ou C3G – Cotrimoxazole - Fluoroquinolone
 - **ANDEM 1995 (Concours Med 1996)**
 - C3G IV ou PO ou fluoroquinolone
 - **IDSA (CID 1999)**
 - Fluoroquinolone – Cotrimoxazole si sensible – Amox/clav si CG+
- => Quelle épidémiologie aujourd'hui?**
- => réactualisation a venir (Spilf automne 2008)**



Cas 3 : Rationnel microbiologique

- Bactérie à couvrir prioritairement : *Escherichia coli*
- Sensibilité actuelle d'*E.coli* (en ville) :

Réseau AFORCOPI-BIO 2004 (ONERBA)			
Molécule	S	I	R
Amoxicilline	62%	1%	37%
Amoxicilline + Ac clavulanique	67%	18%	15%
Céphalosporines 3 ^o génération	100%	0%	0%
Fluoroquinolones	99%	0%	1%
Cotrimoxazole	83%	2%	15%

Cas 3 : Rationnel microbiologique

(2)

- Données confirmées par les autres réseaux de surveillance :
 - Amoxicilline : sensibilité de 55 à 65%
 - Amoxicilline + ac. Clavulanique : sensibilité de 65 à 70%
 - Cotrimoxazole : sensibilité de 75 à 85%
 - Fluoroquinolones (AFORCOPI-BIO 2007) : 90%
- Les taux de sensibilité actuels n'autorisent plus l'utilisation en probabiliste de l'amoxicilline, de l'amoxicilline + acide clavulanique ou du cotrimoxazole avec une sécurité suffisante dans le cadre d'une pyélonéphrite communautaire.



Cas 3 : Traitement

- Que reste t'il au clinicien?
 - C3G ou fluoroquinolone.
 - *Pas d'avantage de l'un par rapport a l'autre*
- Autres questions pour le clinicien
 - Bilan morphologique minimum?
 - Echo
 - Bithérapie (aminoside)?
 - non : réservé aux formes graves ou compliquées
 - Traitement Ambulatoire?
 - Possible dans ce cas en l'absence de complication/gravité

Question 3: Devant une pyélonéphrite aigue communautaire sans signe de gravité chez une femme de 35 ans non enceinte et sans antécédent connu, que prescrivez-vous le plus fréquemment avant documentation bactériologique ?

Choix proposés

- A Amoxicilline
- B Amox-Ac
- C C3G**
- D Fluoroquinolone**
- E Cotrimoxazole

Réponses obtenues

Rép.	Tous	R	NR
A	12	3	9
ABC	1	0	1
AC	1	0	1
AD	1	0	1
B	41	3	38
BC	1	0	1
BD	6	0	6
BE	1	0	1
C	80	13	67
CD	15	1	14
D	98	9	89
DE	2	0	2
E	2	0	2



Question 4: Vous recevez à J2, l'antibiogramme ci-dessous d'un *Escherichia coli* isolé d'un ECBU réalisé dans le cadre d'une pyélonéphrite aiguë communautaire sans critère de gravité.

Choix proposés

- A Amox-Ac 50 mg/kg/j PO
- B Ceftriaxone 1g / j IM
- C Ofloxacine 200 mg/12h PO
- D Ciprofloxacine 750 mg/12h PO
- E Céfixime 200 mg/12h PO

R	Amox
I	Amox-Ac
S	C3G
R	Ac nalidixique
I	Oflo
S	Cipro
R	Cotri

Cas 4

- Même type de patiente

- ⇒ Résultats bactério a j2

- ⇒ Quelle adaptation du traitement a l'antibiogramme?

- ⇒ Quel relais per os?

Cas 4 : Rationnel microbiologique (1)

- Concernant les bêta-lactamines :
 - L'amoxicilline + ac clavulanique n'est pas utilisable : souche produisant une pénicillinase de haut niveau
 - Les concentrations critiques du céfixime ne sont pas identiques à celles de la ceftriaxone : **la réponse de l'antibiogramme ne doit pas être extrapolée.**
 - Le céfixime n'est pas recommandé au moins en début de traitement : céphalosporine de 3^o génération orale dont les taux sériques peuvent s'avérer insuffisants (pic sérique à 3 mg/l atteint en 3-4 heures)
 - Seule une céphalosporine de 3^o génération injectable est recommandée (pic sérique en IM à 80 mg/l)



Cas 4 : Rationnel microbiologique (2)

- Concernant les fluoroquinolones :
 - Les fluoroquinolones ont une activité **concentration dépendante**
 - La détection d'une **résistance à l'acide nalidixique** témoigne d'une première étape mutationnelle et doit amener une prudence dans la gestion d'un traitement par fluoroquinolone
 - La résistance aux fluoroquinolones est **croisée** mais son **niveau d'expression est variable** selon les molécules.



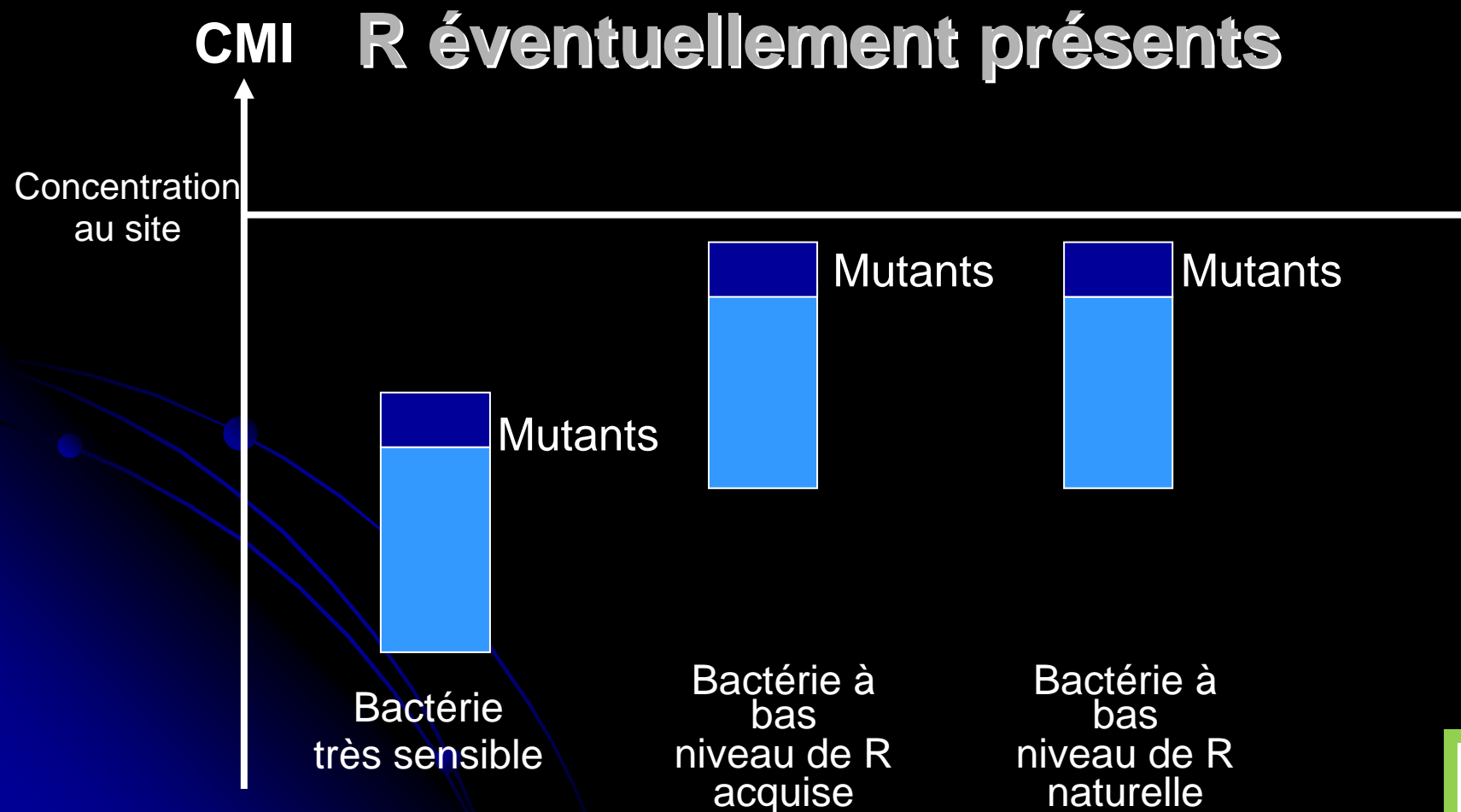
La résistance aux quinolones :

Exemple : *E.coli*

Mutation	Mécanisme	CMI NAL	CMI CIP
Aucune (sauvage)	Aucun	4	0.01
Etape 1	Mutation ADN gyrase (gyrA ou gyrB)	256	0.5
Etape 2	+ Efflux	1024	2
Etape 3	+ 2 ^{ème} mutation gyrase ou topoisomérase IV (parC ou parE)	> 2048	64



Comment prévenir la sélection de mutants : choisir la molécule la plus efficace et obtenir des concentrations au site les plus élevées possible, supérieures aux CMI des mutants



Cas 4 : Rationnel microbiologique

(3)

- En conséquence, si une fluoroquinolone est retenue dans cette situation :
 - Le choix doit se porter sur la molécule présentant la CMI la plus basse
 - La posologie doit être suffisante : 750 mg / 12 h
 - Notion de « **Concentration prévenant les mutations** » (CPM)
 - La voie orale est à privilégier compte tenu de la biodisponibilité équivalente à la voie injectable.



Cas 4 : Quelles solutions

- J2 : trop tôt pour juger de l'efficacité du ttt initial
 - Poursuite du traitement en cours (C3G IV) jusqu' à 72h
 - Relais per os (forcément demandé par la patiente le plus rapidement possible)
 - par cefixime ?
 - si bonne réponse clinique au ttt initial
 - Pas avant J4 (AMM)
 - Par ciprofloxacine ?
 - le rendu Oflo I doit servir de signal d'alarme pour le clinicien => risque de sélection de résistance accru
 - en l'absence d'alternatives : posologie maximale pour limiter le risque

Choix proposés

- A Amox-Ac 50 mg/kg/j PO
- B Ceftriaxone 1g / j IM**
- C Ofloxacine 200 mg/12h PO
- D Ciprofloxacine 750 mg/12h PO**
- E Céfixime 200 mg/12h PO

Rép.	Tous	R	NR
A	1	0	1
ABC	1	1	0
AC	2	0	2
AD	1	0	1
ADE	1	0	1
B	74	11	63
BC	1	0	1
BCD	5	0	5
BCD E	3	0	3
BCE	1	0	1
BD	65	7	58
BDE	18	1	17
BE	21	7	14
C	6	0	6
CD	3	0	3
D	49	2	47
DE	9	0	9
E	4	0	4



Question 5: Devant une infection urinaire nosocomiale (symptomatique) sur sonde documentée à *Pseudomonas aeruginosa* sensible aux fluoroquinolones et aux aminosides chez un patient allergique aux bêta-lactamines, quel schéma thérapeutique proposez vous?

Choix proposés

A Ofloxacine

B Ciprofloxacine

C Ofloxacine + aminoside

D Ciprofloxacine + aminoside

E Aminoside



Cas 5 : Rationnel microbiologique (1)

- Le choix du traitement d'une infection à *P.aeruginosa* doit intégrer :
 - Des niveaux de CMI nettement plus élevés pour cette espèce que chez les entérobactéries
 - Des fréquences de mutation plus élevées :
Ainsi, pour une concentration d'antibiotique égale à 4 fois la CMI, la proportion de mutant R aux fluoroquinolones est de :
 - $1/10^{10}$ pour *E. coli*
 - $1/10^7$ pour *P. aeruginosa*



Cas 5 : Rationnel microbiologique (2)

CMI modales des souches sensibles :

Espèce bactérienne	Ofloxacine (mg/l)	Ciprofloxacine (mg/l)
<i>Escherichia coli</i>	0.10	0.01
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	0.25

Cas 5 : Rationnel microbiologique

(3)

- Données de l'observatoire régional (2001):
 - L'incidence d'isolement de *P.aeruginosa* dans les urines est élevée : 2.9 pour 1000 admissions
 - Le taux de résistance à la ciprofloxacine est plus élevé pour les souches isolées des urines : 49% (tous prélèvements confondus : 39%)
 - Les taux de résistance sont plus élevés pour les services qui prescrivent le plus de FQ :
 - Médecine
 - SSR – SLD
 - Réanimation



Cas 5 : Rationnel microbiologique (4)

- En conséquence :
 - Choix de la fluoroquinolone présentant les CMI les plus basses
 - Posologie élevée : Concentration prévenant les mutations plus élevée chez *P.aeruginosa* que pour une entérobactérie
 - Association obligatoire avec un aminoside :
 - Bactéricidie rapide : réduction rapide de l'inoculum
 - Prévention de la sélection de mutants résistants



Cas 5 : En pratique

- => une seule réponse possible
 - Choix de la fluoroquinolone la plus active ciprofloxacin
 - Voie IV initialement
 - Association a un aminoside (Amikacine ou Tobramicine) pendant les 3 premiers jours
 - Posologies élevées
 - ⇒ Cipro 400 x3 IV + AMK 20 mg/kg
 - ⇒ sonde urinaire : ablation si possible ou changement



Question 5: Devant une infection urinaire nosocomiale (symptomatique) sur sonde documentée à *Pseudomonas aeruginosa* sensible aux fluoroquinolones et aux aminosides chez un patient allergique aux bêta-lactamines, quel schéma thérapeutique proposez vous?

Choix proposés

- A Ofloxacine
- B Ciprofloxacine
- C Ofloxacine + aminoside
- D Ciprofloxacine + aminoside**
- E Aminosite

Réponses obtenues

Rép.	Tous	R	NR
A	16	1	15
AB	10	0	10
ABCD	1	0	1
ABE	1	1	0
AC	2	0	2
B	30	2	28
BC	1	0	1
BCD	1	0	1
BD	1	0	1
BDE	1	0	1
C	46	2	44
CD	18	3	15
D	126	20	106
E	7	0	7

