

# Questions/Réponses

Pierre Abgueguen

Journée des référents 2019

# Questions/réponses

1. Quel traitement pour les prostatites à entérocoque ? (notamment en cas d'allergie à la pénicilline ?)
2. Pneumopathie sous amox depuis 2 jours avec GB et CRP qui ne diminuent pas (avec Ag légionelle et pneumo nég) : switch FQ ou bithérapie avec macrolide ?
3. Place de la voie sous cutanée pour débuter une antibiothérapie dans le cas où les autres voies d'administrations ne sont pas accessibles .  
Y'a t'il des recommandations dans ce sens ?

# Questions/réponses

1. Quel traitement pour les prostatites à entérocoque ? (notamment en cas d'allergie à la pénicilline ?

Si amoxicilline, attention la durée est de 3 semaines

	2011	2012	2013
<b>Pénicilline</b>	3910 cas (95,5%)	3416 cas (94,4%)	3605 cas (95,7%)
<b>Amoxicilline</b>	6500 cas (98,5%)	8213 cas (99,1%)	8885 cas (99,2%)

Sensibilité pour *E. faecalis*

	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
Oxacilline, céphalosporines	R	R
Aminosides	Résistance de bas niveau : CMI = 4-256 mg/l (donc effet synergique possible)	Résistance de bas niveau pour gentamycine ; de haut niveau pour les autres aminosides
Clindamycine	R	R
Cotrimoxazole	R	R
Fluoroquinolones	R*	R
Pénicilline G, A; amoxicilline	S	R
Glycopeptides (par exemple vancomycine, téicoplanine)	S	S
Linézolide	S	S
Daptomycine	S	S
Tigécycline	S	S

CMI: concentration minimale inhibitrice; R: résistance native; S: sensibilité à l'antibiotique testé.

\*exception pour la moxifloxacine et la lévofloxacine qui auraient une activité acceptable pour les infections urinaires à *E. faecalis*.

# Epidémiologie des entérocoques dans les infections urinaires

	Bouza et al, 2001 <sup>1</sup>		Merle et al, 2002 <sup>2</sup>	Hidron et al, 2008 <sup>3</sup>	InVS/Raisin, 2012 <sup>4</sup>	
Nombre de patients	3442		705	9377	4737	1439
Microorganisme (%)	SU	SU = 0				SU
<i>E. coli</i>	25,1	40,5	13	21,4	49,8	39,5
<i>Enterococcus spp</i>	13,2	15,7	21	14,9	7,5	9,7
<i>P. aeruginosa</i>	10,5	4,1	25	10	6,9	10,2
<i>Proteus spp</i>	7,3	7,4	NP	NP	5,3	5,1
<i>Klebsiella spp</i>	10,0	9,9	NP	7,7	7,7	7,7
<i>S. aureus</i>	3,7	3,3	11	2,2	3,5	5,5
<i>Enterobacter spp</i>	5,0	2,5	NP	4,1	NP	4
SCN	1,8	3,4	8	2,5	NP	NP
<i>Candida</i>	16,4	6,6	3	21	NP	2,6
Autres	4,1	5,0	19	16,2	15,3	15,7

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired  
urinary tract infections

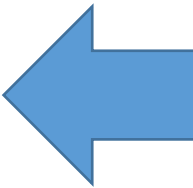
*Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte*

- Recommandations IUAS 2015 :

- Amoxicilline si sensible
- Glycopeptides
- Linézolide

- Recommandations françaises IUs communautaires

- « Treatment of enterococcal UTI and UTI caused  
By other uncommon microbial species cannot be standardized  
inlight of the avaible scientific literature data.



Pas de place  
pour les FQ  
dans les  
infections à  
entérocoque








Volume 50, Issue 12  
15 June 2010

## Treatment of Bacterial Prostatitis FREE

Benjamin A. Lipsky , Ivor Byren, Christopher T. Hoey

*Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 12, 15 June 2010, Pages 1641–1652,  
<https://doi.org/10.1086/652861>

**Published:** 15 June 2010 **Article history** ▾

 Split View  PDF  Cite  Permissions  Share ▾

- Aux Etats-Unis, levofloxacin proposée en alternative mais sans référence bibliographique

Type of bacterial prostatitis, usual microbial etiology	Primary empirical regimen	Alternative agents	Other considerations
<b>Acute</b>			
Uncomplicated (with low risk of STD pathogens)			
Enterobacteriaceae (especially <i>Escherichia coli</i> )	Ciprofloxacin 400 mg iv or 500 mg po BID or levofloxacin 500–750 mg iv/po QD	TMP-SMX DS (160 mg TMP) BID	2 weeks duration of therapy of may be sufficient; if patient remains symptomatic, extend to 4 weeks
<i>Enterococcus</i> species <sup>®</sup>	Ampicillin 1–2 g IV every 4 h; vancomycin 15 mg/kg every 12 h	Levofloxacin 750 po QD; linezolid 600 mg every 12 h	Use intravenous therapy if systemically ill; switch to oral therapy when stable

# Etudes cliniques

Adult urology

Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study ☆

William Bundrick <sup>a</sup>, Sean P Heron <sup>b</sup>, Paul Ray <sup>c</sup>, William M Schiff <sup>d</sup>, Alan M Tennenberg <sup>e</sup>, Barbara A Wiesinger <sup>e</sup>, Pamela A Wright <sup>e</sup>, Shu-Chen Wu <sup>e</sup>, Neringa Zadeikis <sup>e</sup>, James B Kahn <sup>e</sup> 

TABLE I. Post-therapy pathogen eradication rates for frequently isolated pathogens (microbiologically assessable population)

Admission Pathogen	Levofloxacin (n = 136)		Ciprofloxacin (n = 125)	
	n	Eradicated (%)	n	Eradicated (%)
Escherichia coli	15	93.3	11	81.8
Enterococcus faecalis	54	72.2	45	75.6
Staphylococcus epidermidis	24	83.3	29	89.7
Staphylococcus haemolyticus	23	73.9	18	77.8

- Etude multicentrique randomisée en double aveugle
- 99 patients avec une infection à E. faecalis sur 377
- 54 lévofloxacine/45 ciprofloxacine
- Echec de l'éradication microbiologique dans 25% des cas (ECBU + (-10 jours post traitement))

## ***Enterococcus faecalis*-Related Prostatitis Successfully Treated with Moxifloxacin**

Benoît Pilmis, Hervé Lécuyer, Olivier Lortholary, Caroline Charfedj

Age (yr)	Significant medical history	MIC of moxifloxacin (mg/liter)	Creatinine clearance (ml/min)	Antibiotic therapy	Clinical cure
54	Kidney transplantation (polycystic kidney disease)	0.125	42	Amoxicillin, 3 g/day, 2 days; moxifloxacin, 400 mg/day, 19 days	Yes
45	None	0.125	75	Amoxicillin, 3 g/day, 3 days; moxifloxacin, 400 mg/day, 18 days	Yes
59	Diabetes mellitus, hypertension, kidney transplantation (diabetic)	0.25	61	Moxifloxacin, 400 mg/day, 7 days; amoxicillin, 3 g/day, 21 days	Yes

- Des succès cliniques avec la moxifloxacine



# Triméthoprim-sulfaméthoxazole et IU masculine à entérocoque.

- Très bonne diffusion dans la prostate
- Efficacité controversée sur Entérocoque.
- Echecs cliniques rapportés dans des bactériémies malgré souches S
- UTILISATION à déconseiller dans les IU masculines à entérocoque **avec bactériémie**

# Ma proposition

- Zyvoxid 600 mg matin et soir pour 14 jours
  - Biodisponibilité proche de 100%
  - Le linézolide a une excellente activité in vitro sur la majorité des entérocoques. Pas de donnée sur la diffusion prostatique, mais des données favorables sur la diffusion urinaire (Wagenlehner F. ; AAC 2003)
  - Quelques données cliniques dont un essai ouvert non randomisé sur l'utilisation du linézolide sur des infections à Gram + multi-résistant comportant 45 IU avec ERG dont des hommes avec une efficacité clinique et microbiologique respectivement de 94% et 93% (Birmingham MC. ; Clin Infect Dis. 2003)
  - Bonne tolérance pour 2 semaines
  - Délivrance hospitalière
  - Coût de traitement = 1,53/ comprimé = 42,84 euros


# Questions/réponses

2. Pneumopathie sous amox depuis 2 jours avec GB et CRP qui ne diminuent pas (avec Ag légionnelle et pneumo nég) : switch FQ ou bithérapie avec macrolide ?
- Place de l'antigènurie
  - Qui est le patient ?
  - Comment on réévalue



# Place de l'antigénurie

## ➤ Intérêt antigénurie Légionelle : OUI

- Élément diagnostique majeur de la légionellose
-  Ne détecte que SEROGROUPE 1

## ➤ Intérêt antigénurie Pneumocoque : NON

- L'antibiothérapie doit être active pneumocoque quelque soit le résultat du test: faible intérêt pour guider ATB
- LIMITE +++: colonisation, surinfection bronchique ou infection antérieure
- Nécessité d'études randomisées pour confirmer **un gain diagnostique** par rapport aux méthodes conventionnelles

# Où doit-on placer le curseur?

**Tableau 4 :** Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires non graves, hospitalisées (service d'urgence ou de médecine), situation générale

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
<b>Arguments en faveur du pneumocoque</b> (pneumocoque fortement suspecté ou documenté) <sup>4</sup> <i>Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec co-morbidité(s)</i>	<b>Amoxicilline</b>	<b>Réévaluation</b>
<b>Pas d'argument en faveur du pneumocoque</b>	<b>Premier choix</b>	<b>Echec des Bêta-lactamines à 48 h</b>
<i>Sujet jeune</i>	Amoxicilline  ou pristinamycine ou téli-thromycine <sup>2</sup>	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> <b>Réévaluation</b>
<i>Sujet âgé*</i> <i>Sujet avec co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> <b>Réévaluation</b>

\* y compris en institution

**Tableau 5 :** Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)

<b>Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)</b>	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>
<b>Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> :</b> bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> <sup>2</sup> : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème <sup>3</sup> : - <i>imipénème/cilastatine</i> - <i>ou méropénème</i> - <i>ou doripénème</i>
	+ aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours
	+ antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) <sup>1</sup>

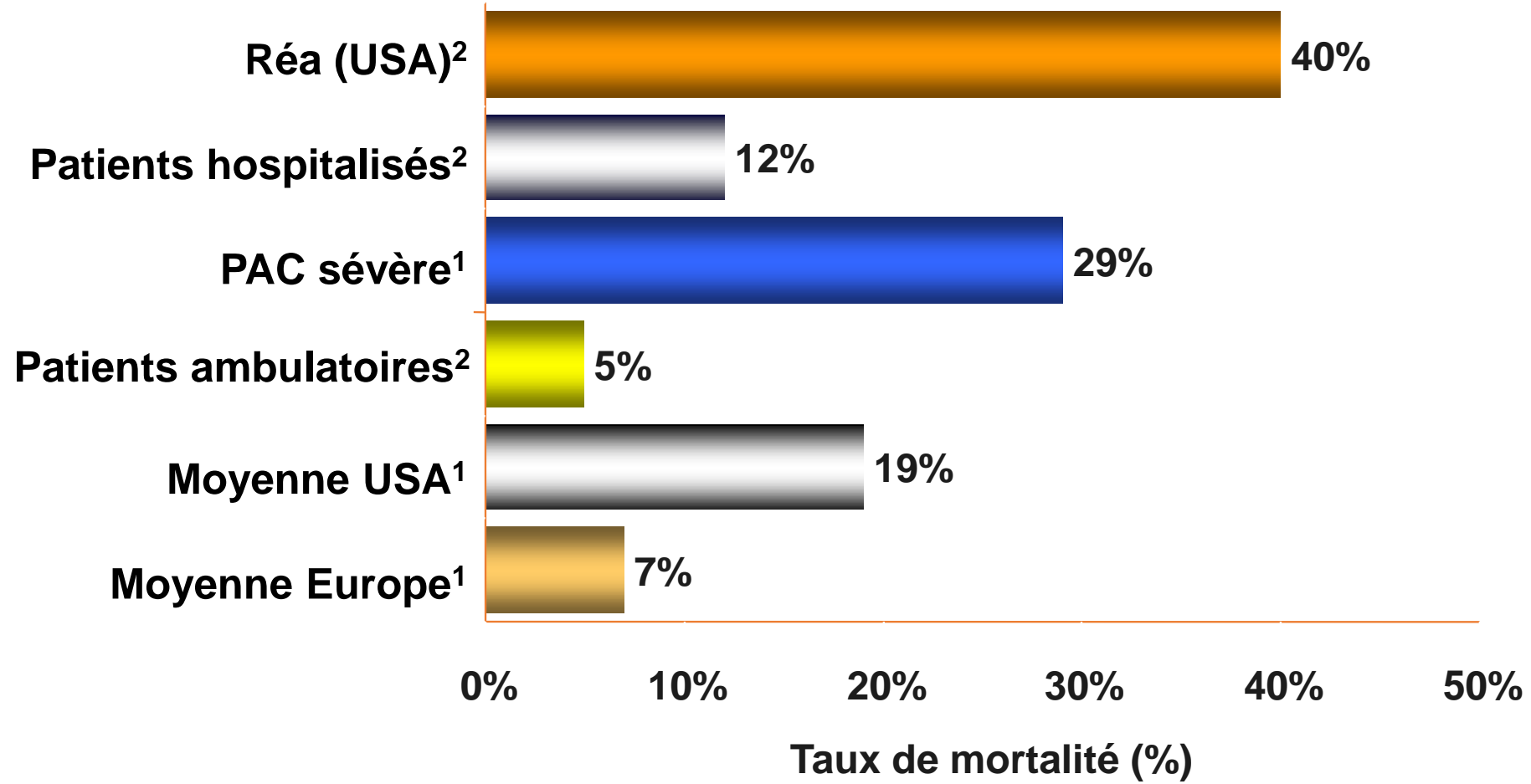
# Grave ou pas grave ?

**Tableau 1 : Score CRB 65**

<b><u>Critères du score CRB 65</u></b>	<b><u>Conduite à tenir</u></b>
<b>C</b> : Confusion	
<b>R</b> : Fréquence respiratoire $\geq 30$ / mn	0 critère : traitement ambulatoire possible
<b>B</b> : Pression artérielle systolique $< 90$ mmHg ou Pression artérielle diastolique $\leq 60$ mmHg	$\geq 1$ critère : évaluation à l'hôpital
<b>65</b> : Age* $\geq 65$ ans	
« C » pour confusion, « R » pour respiratoire, « B » pour « blood pressure » et « 65 » pour 65 ans.	

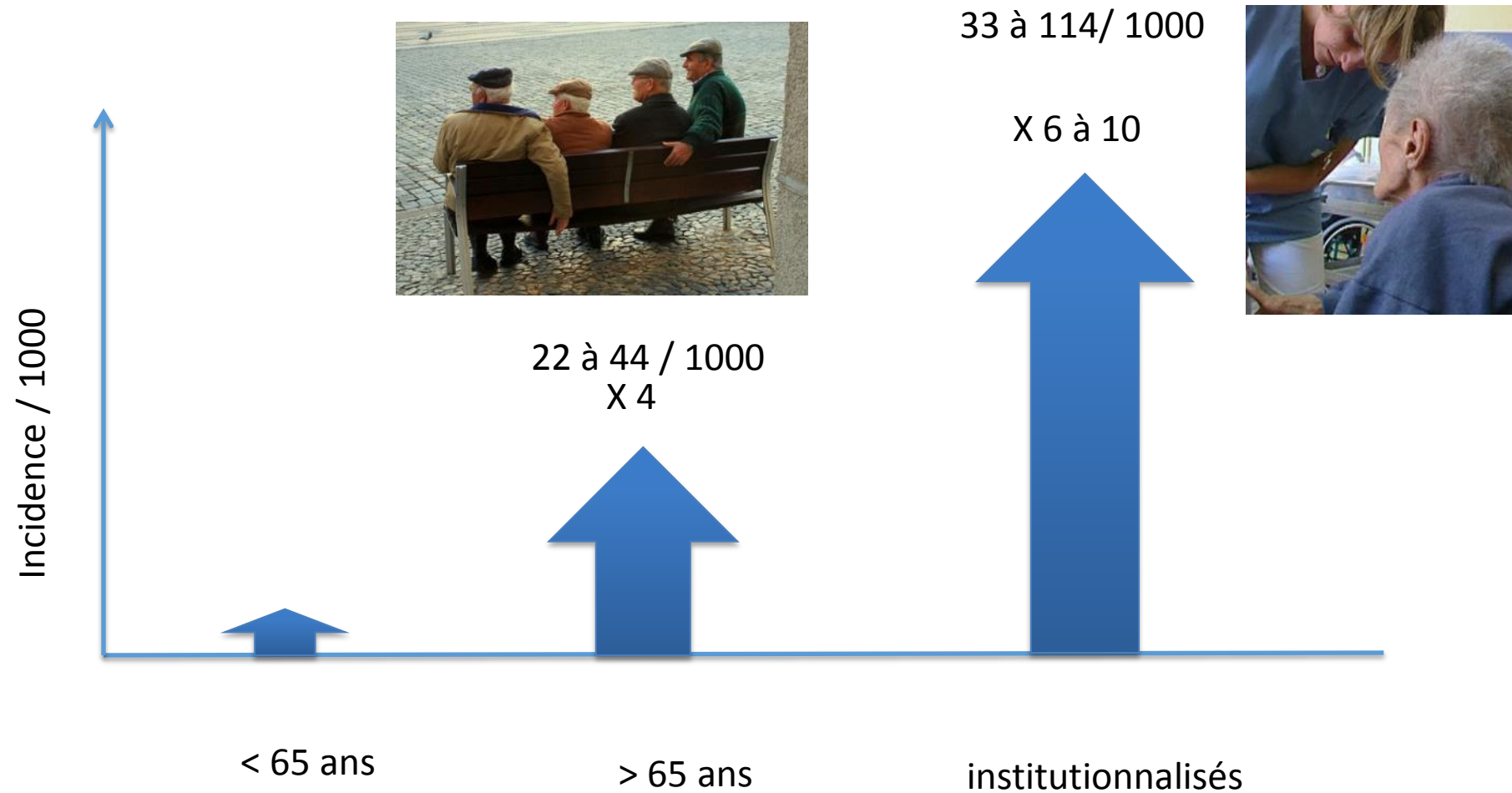
\* Plus que l'âge civil, l'âge physiologique - notamment chez les patients sans co-morbidité - est à prendre en compte

# Mortalité et PAC



<sup>1</sup>Huchon G. Eur Respir Rev. 1998;8:391-26 et <sup>2</sup>ATS. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.

# L'âge est le premier facteur de risque en terme de fréquence et de gravité





# Les comorbidités

## **Recherche de facteurs de risque de mortalité :**

- âge > 65 ans
- insuffisance cardiaque congestive,
- maladie cérébro-vasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire),
- maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de la créatininémie),
- maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique),
- BPCO,
- immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, SIDA, cachexie ...),
- drépanocytose homozygote,
- antécédent de pneumonie bactérienne,
- hospitalisation dans l'année,
- vie en institution.

# La réévaluation

- Dès 24 heures, 48-72 heures. La clinique d'abord !
  - Il était gris noir, il est gris clair
  - Il avait 12l O2 au masque, il en a 6 litres aux lunettes
  - Il avait 40°C, il a 39°C
  - Il avait un tirage, il n'en a plus
  - Il avait une FR à 35/mn, elle est à 26/mn
  - Il était confus, il ne l'est plus

# Questions/réponses

3. Place de la voie sous cutanée pour débuter une antibiothérapie dans le cas où les autres voies d'administrations ne sont pas accessible .  
Y'a t'il des recommandations dans ce sens ?



# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

## Ceftriaxone par voie sous-cutanée : non recommandée depuis des années, mais pourtant encore utilisée !



La spécialité Rocéphine® (ceftriaxone) a été autorisée dans l'Union Européenne (UE) via des procédures nationales d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui s'est traduit par une hétérogénéité de l'information disponible dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les étiquetages et les notices selon les pays de commercialisation. Cette situation a conduit à des divergences de pratiques entre les États membres de l'UE, tant en termes d'indications que de voies d'administration.

Le 9 décembre 2011, la Commission européenne a saisi le comité des médicaments à usage humain (CHMP) afin que les AMM de Rocéphine® soient harmonisées au sein de l'UE<sup>1</sup>.

Le 23 janvier 2014, à l'issue de l'examen de ce dossier, il est décidé d'harmoniser plusieurs rubriques dont les suivantes, tant pour le princeps que pour les génériques <sup>1,2</sup>:

- 4.1 Indications thérapeutiques

**Rocéphine® ne doit plus être utilisé dans le traitement de la sinusite, de la pharyngite et de la prostate (...)**

- 4.2 Posologie et mode d'administration

**Rocéphine® doit de préférence être administré en intraveineuse sur une période de 5 minutes ou par perfusion de 30 minutes minimum, ou bien par injection intramusculaire profonde.**

A cette époque, la voie sous-cutanée (SC) était largement utilisée et il existait même des présentations dédiées avec des libellés explicites. **Or, du fait de la toxicité cutanée locale (nécrose et douleur) de la ceftriaxone, son administration par voie SC n'est plus recommandée<sup>3,4</sup>**, le CHMP ayant estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de données en faveur de l'utilisation de cette voie d'administration<sup>5</sup>.

# La réalité du terrain

Très largement utilisés en France

- 96% des infectiologues et gériatres interrogés

*Forestier Clin Microbiol Infect 2015; 21:370*

Seulement 3 ATB avec l'AMM pour la voie SC

- Ceftriaxone, amikacine, tiamphénicol

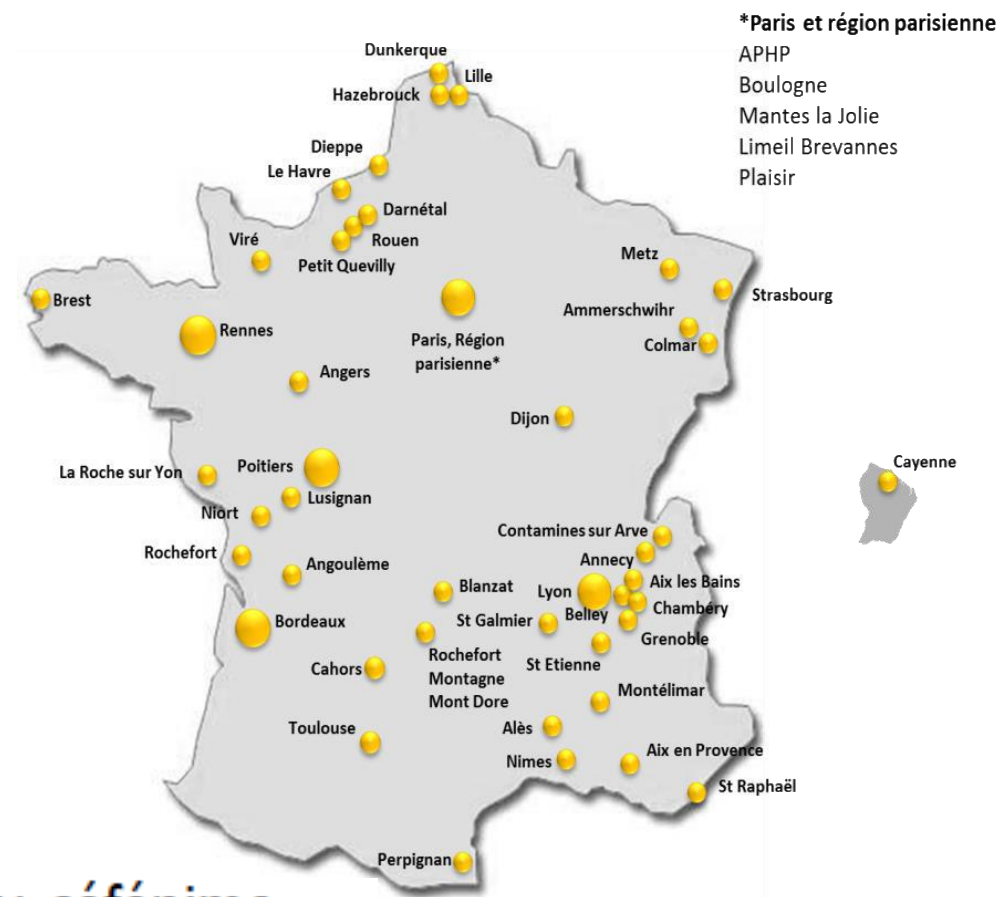
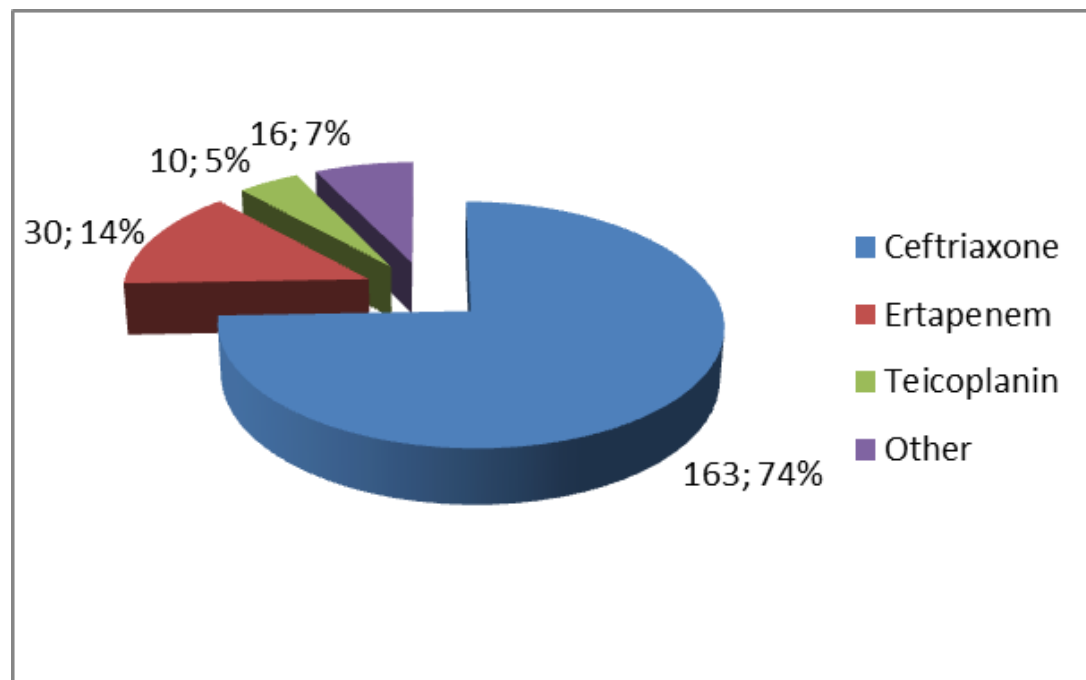
Littérature sur antibiothérapie SC quasi-inexistante (efficacité, sécurité)

- 24 articles chez l'homme référencés dans Pubmed!

Exclusivité française au niveau mondial!

# En pratique

219 patients inclus



\* Pipéracilline/tazobactam, imipénem, AMX/Clav, céfépime, ceftazidime, imipénème, métronidazole, amikacine, gentamycine

# Résultats

- **50 patients (22,8%)** ont développé au moins un effet indésirable en cours de traitement
  - 33 (15,1%) un, 11 (5%) deux, 5 (2,3%) trois, 1 (0,5%) quatre
- Nature et fréquence des EI:
  - Douleur (13,2%) > Induration (7,8%) > Hématome (7%) > Erythème (2,7%) > Systémique (2,3%)
  - 2 EI sévères: 1 IRnA sous teicoplanine, 1 ré-hospitalisation à cause de la douleur après ttt par ceftriaxone SC
  - Pas de nécrose cutanée
- EI apparu dès le début du traitement dans 48,8% des cas



# Résultats

- Facteurs associés à la survenue d'un EI:
  - Injection rapide (< 5 min): OR 2 (1,1-3,9), p = 0,028
  - Utilisation de lidocaine (ceftriaxone): OR 2,72 (1,26-5,87), p = 0,009
  - Utilisation d'un cathéter non rigide: OR 0,33 (0,17-0,64), p = 0,002
  - Pas d'impact des traitement anti-thrombotiques
- Evolution
  - A la fin du traitement antibiotique
    - 177 (88,9%) patients guéris
  - Motif d'arrêt de l'antibiothérapie SC:
    - 178 (84,8%) fin programmée
    - 5 (2,4%) pour cause EI