

Comment je traite les infections graves à BGN?

En bithérapie avec une fluoroquinolone
(Ciprofloxacine)

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

Recommandations formalisées d'experts (SRLF, SFAR, GFRUP, SFM, SPILF, SF2H)

Coordonnateur d'experts : Jean-Pierre Bedos

1- Il ne faut pas prescrire de fluoroquinolones (FQ) quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (*Accord faible*).

Néanmoins, les FQ peuvent être utilisées dans les indications suivantes :

- légionelloses graves prouvées (en association avec un macrolide ou de la rifampicine) (*Accord faible*),
- infections osseuses et du pied diabétique APRES antibiogramme (*Accord faible*),
- prostatites APRES antibiogramme (*Accord fort*).

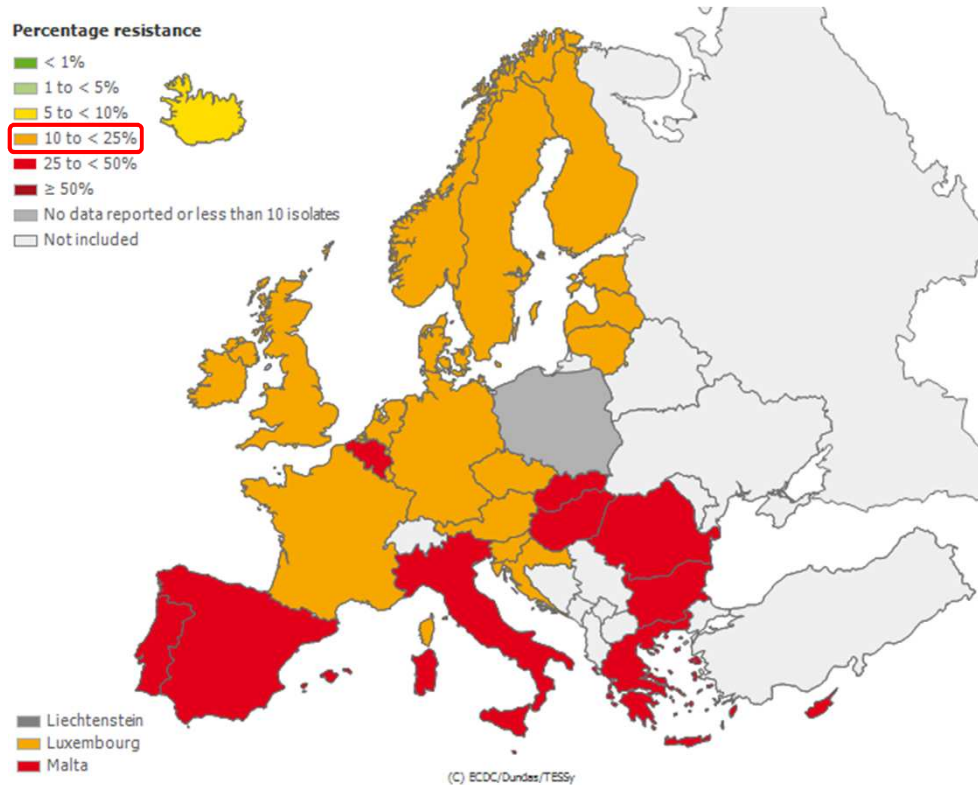
2- Il ne faut pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) (*Accord fort*).

3- Il ne faut pas prescrire en probabiliste de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères (*Accord fort*).

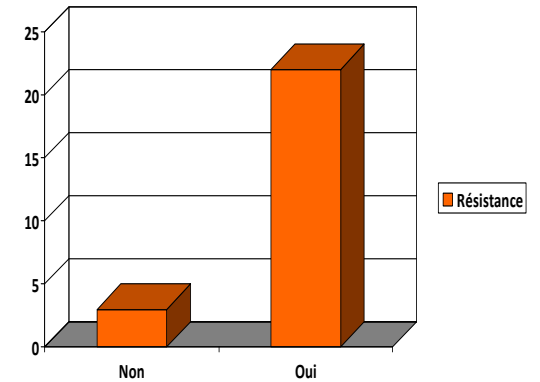
4- Il ne faut pas prescrire de FQ sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de premier niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique) (*Accord fort*).

5- Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêta-lactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ (*Accord fort*), y compris chez l'insuffisant rénal (*Accord faible*).

Epidémiologie de la résistance aux FQ



Inf. urinaires à *E. coli* en ville

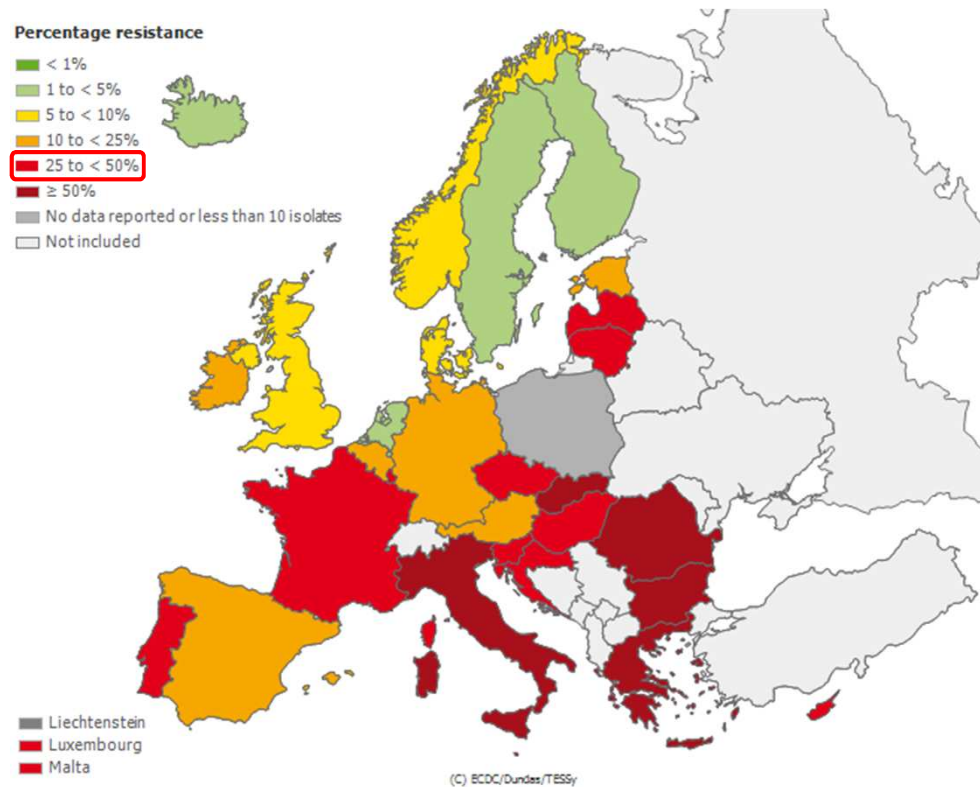


prise de FQ dans les 6 derniers mois

ONERBA 2011

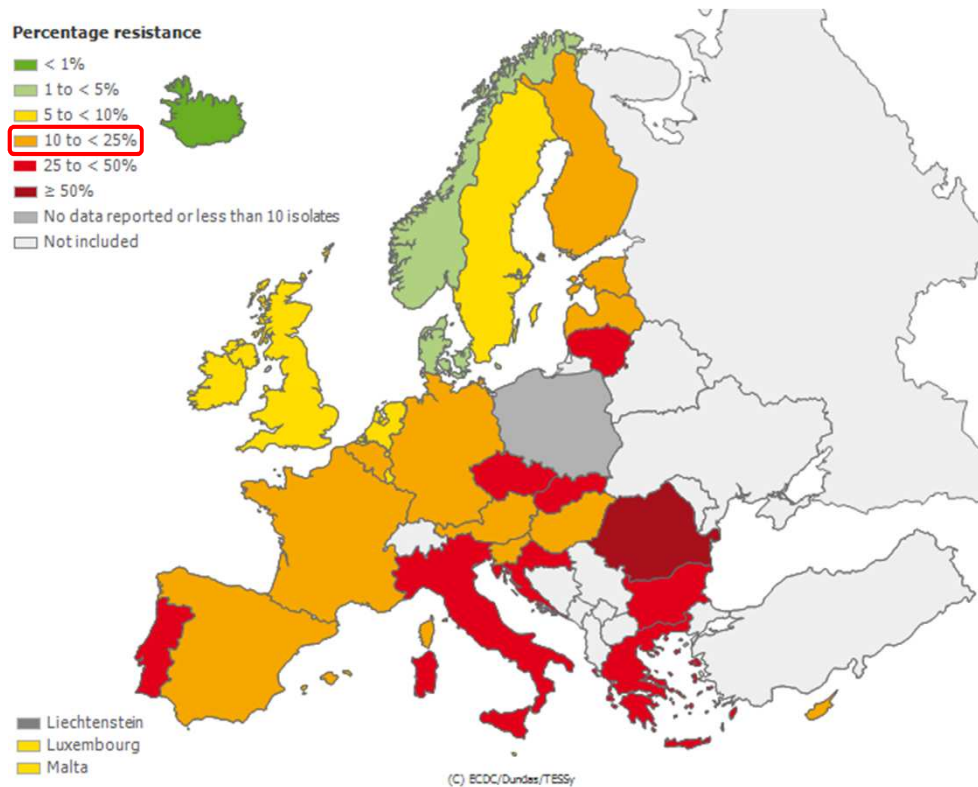
Prévalence de la résistance
aux FQ :
E. coli
CE 2014

Epidémiologie de la résistance aux FQ



Prévalence de la résistance
aux FQ :
K. pneumoniae
CE 2014

Epidémiologie de la résistance aux FQ



Prévalence de la résistance
aux FQ :
P. aeruginosa
CE 2014

Comment je traite les infections graves en monothérapie?

Comment je traite les infections graves en monothérapie?

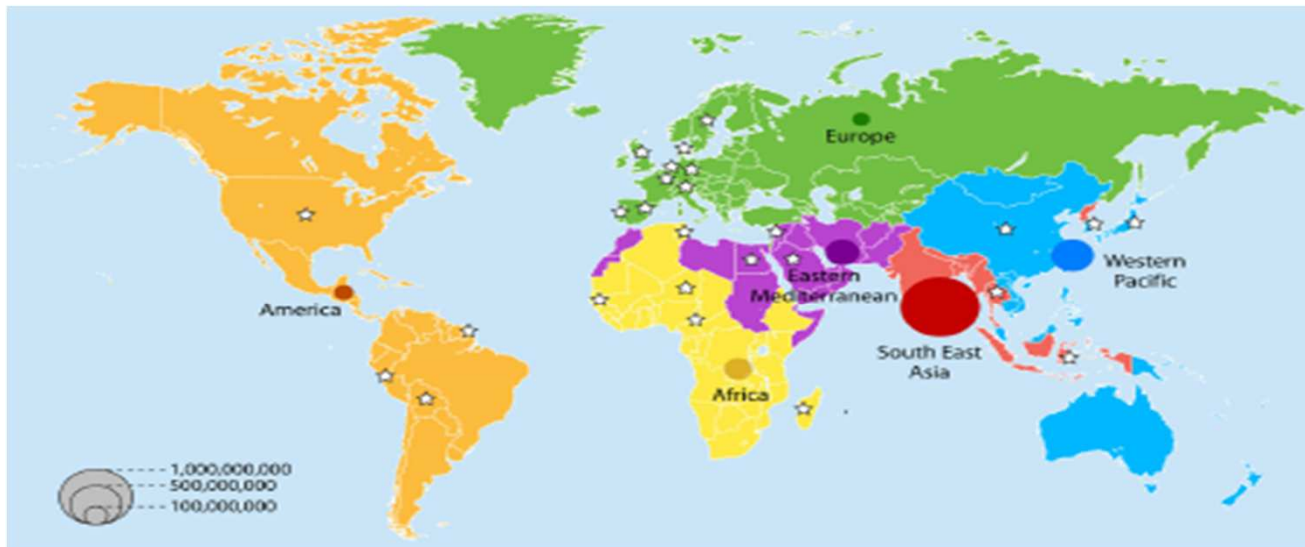
Mono : Témo?

Comment je traite les infections graves en monothérapie?

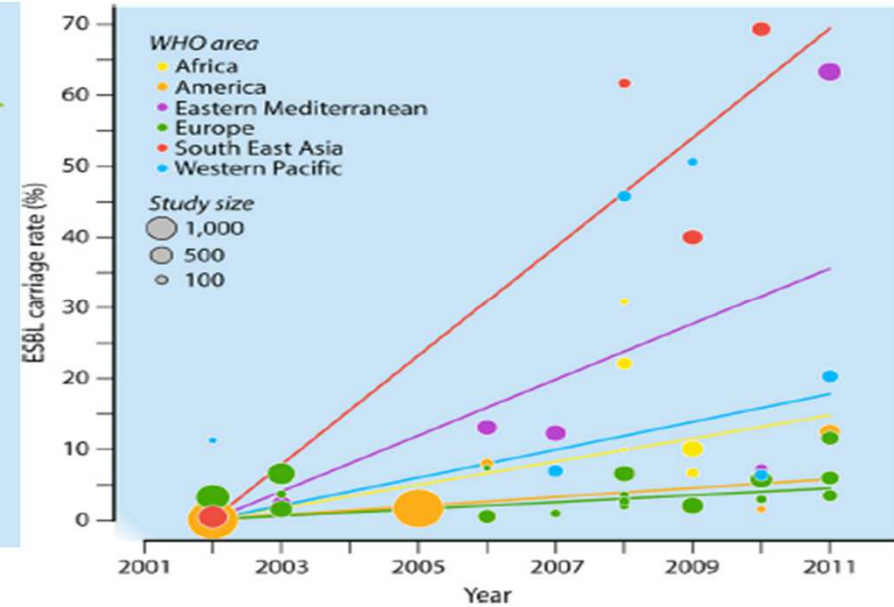
Mono : Témò?

Témò, t'es où?

Comment je traite les infections graves en monothérapie?



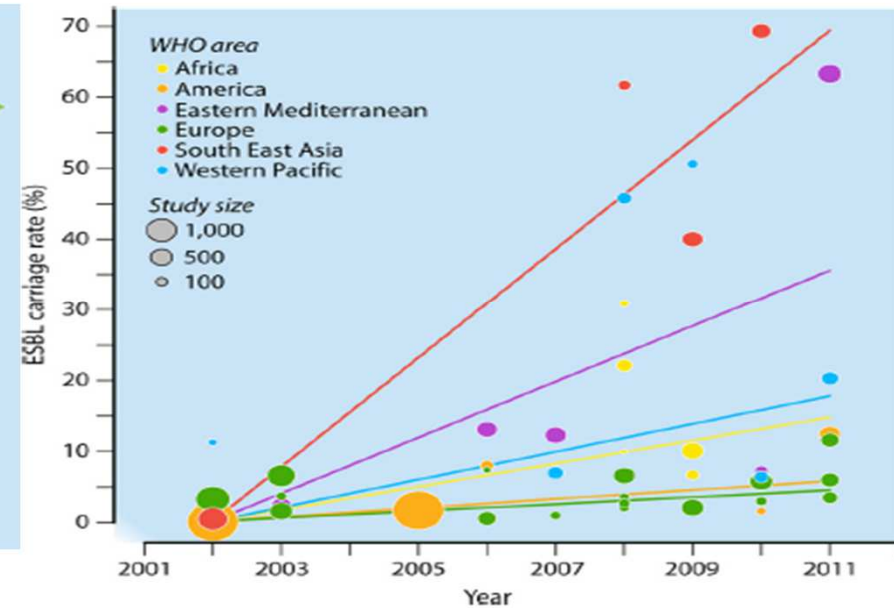
Globalisation de CTX-M



Woerther et al. CMR 2013

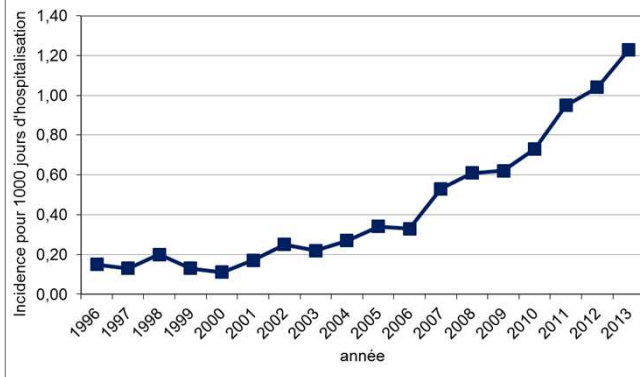
Avec l'épidémiologie actuelle de BLSE ?

Comment je traite les infections graves en monothérapie?



Woerther et al. CMR 2013

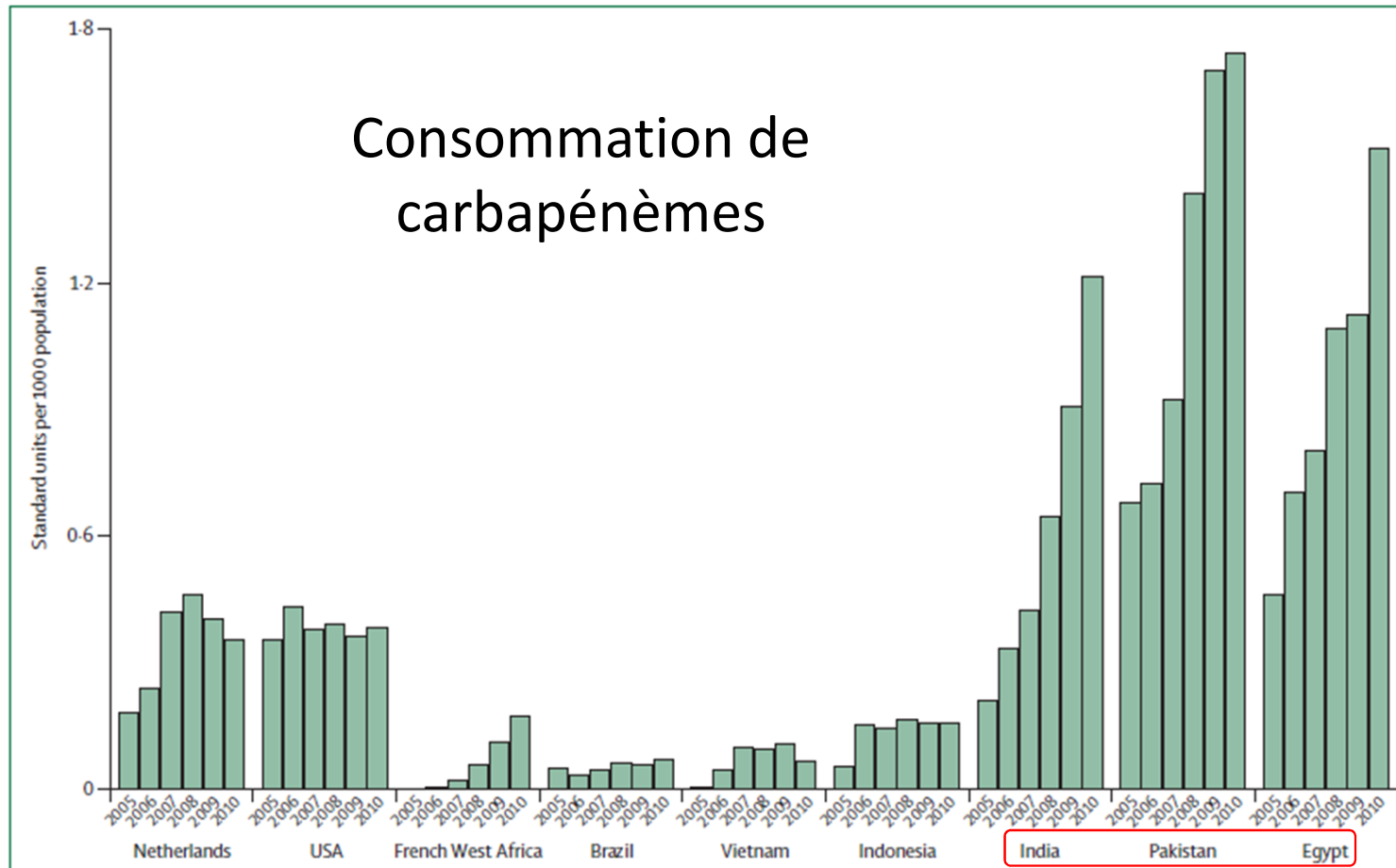
Evolution de l'incidence des Entérobactéries BLSE en MCO



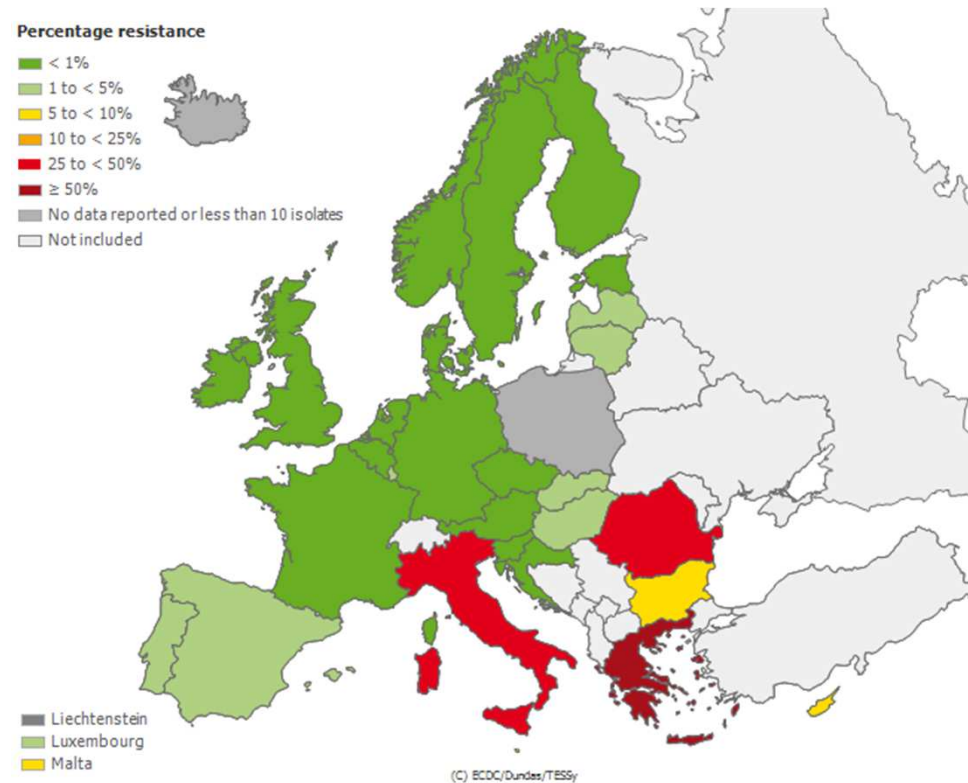
Avec l'épidémiologie actuelle de BLSE ?

Source : Collégiale Bactériologie-Virologie-Hygiène AP-HP

Comment je traite les infections graves en monothérapie?



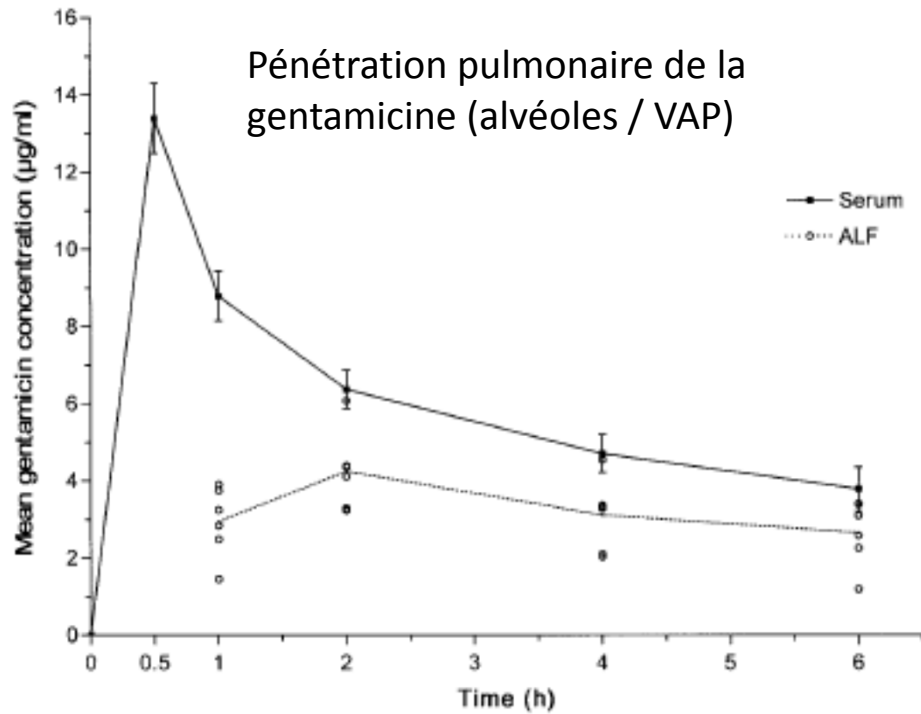
KP EPC ECDC 2014



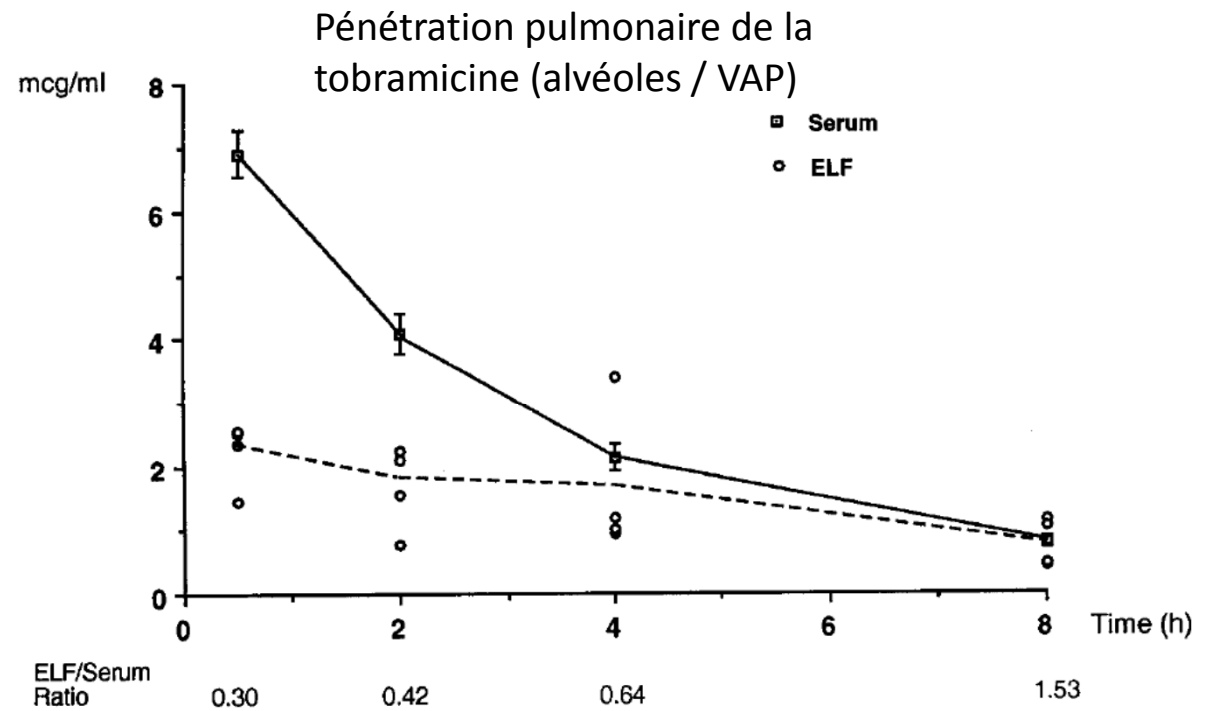
Comment je traite les infections graves
en bithérapie avec un aminoside?

Comment je traite les infections graves en bithérapie avec un aminoside?

Efficacité sur le compartiment alvéolaire?

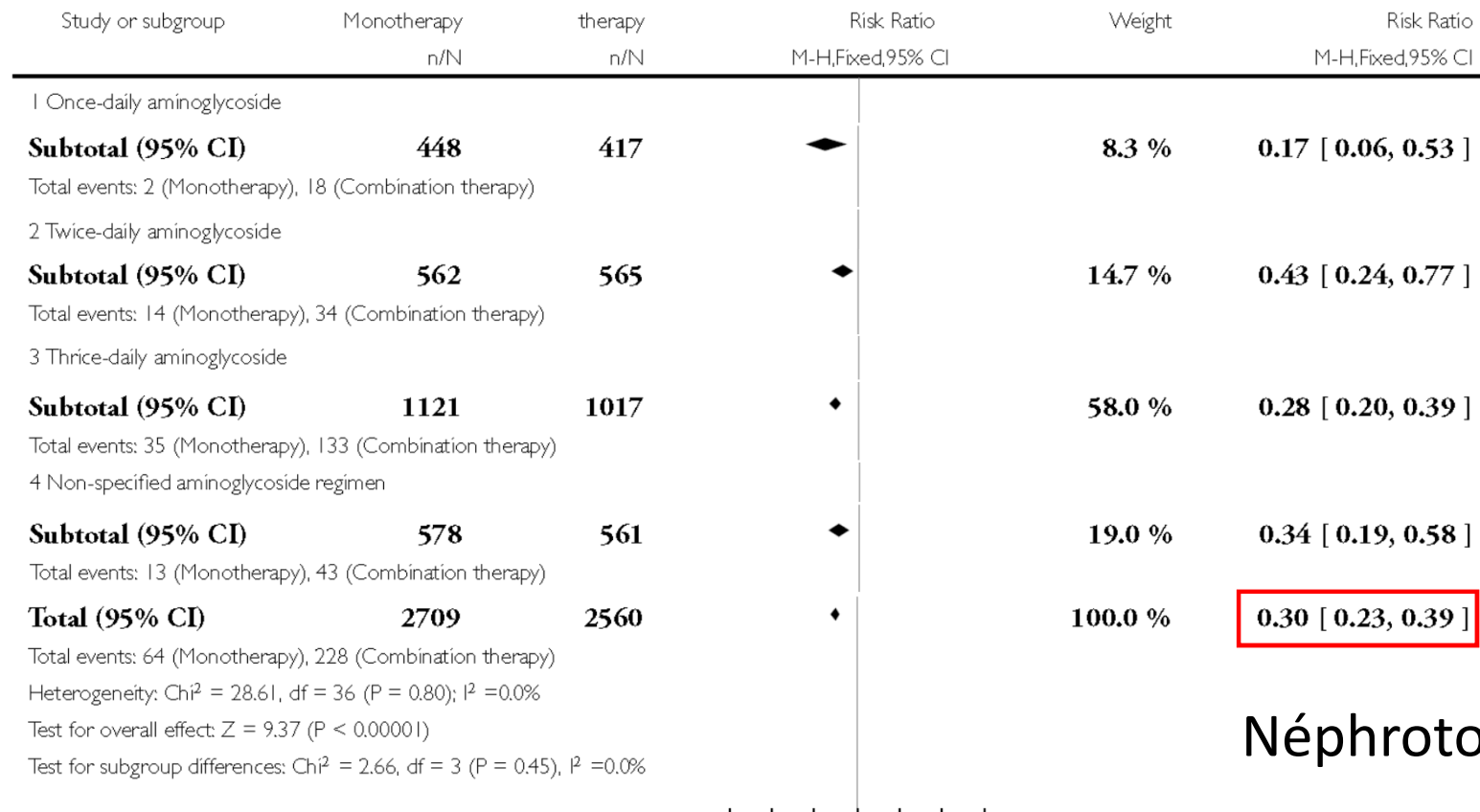


Panidis D et al. Chest 2005



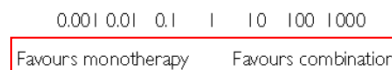
Carcas AJ et al. Clinical Pharmacol Therap 1999

Comment je traite les infections graves en bithérapie avec un aminoside?



Néphrotoxicité

We included 69 trials that randomly assigned 7863 participants.



FQ : avantages en termes de PK/PD

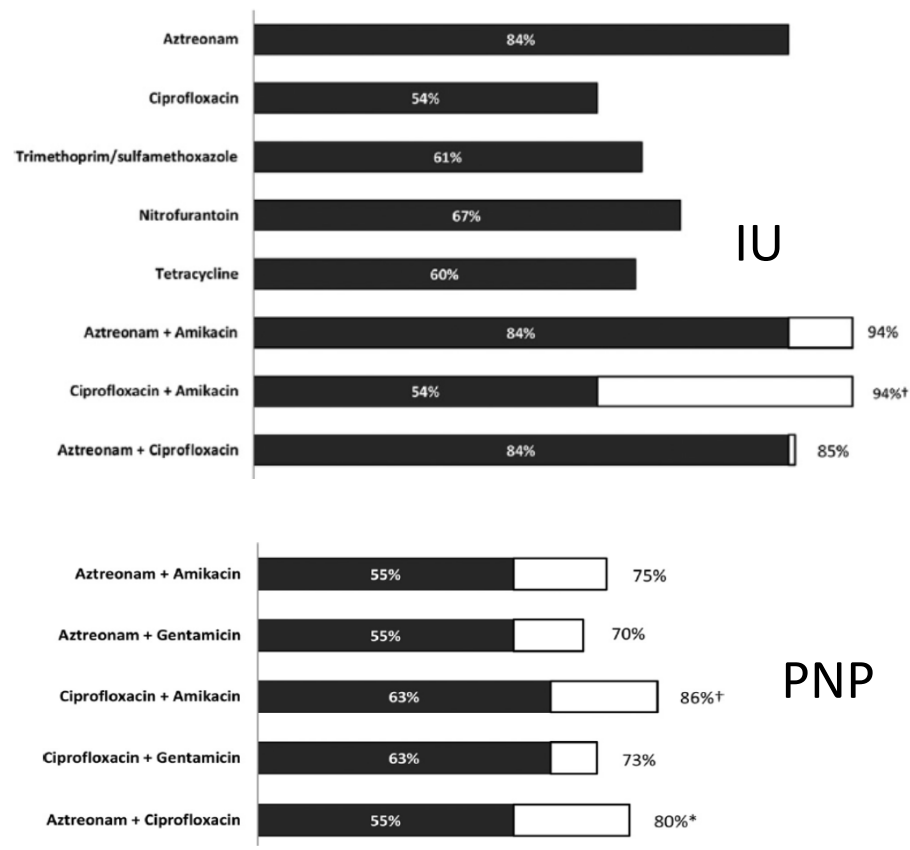
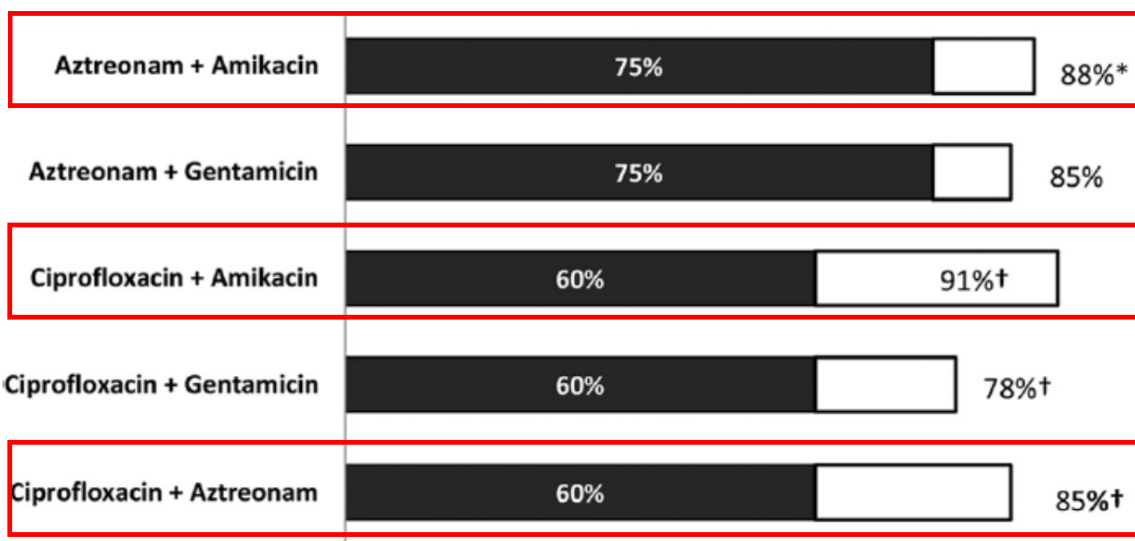
- Une excellente diffusion dans tous les tissus, y compris le compartiment alvéolaire Haragushi S et al. Surg Today 2007, Kontou P et al. AAC 2011
- Des volumes de distribution peu modifiés par les apports ou mouvements de fluide (extravasation, remplissage) Gous A et al. IJAA 2005
- Un impact positif sur le biofilm Mansouri et al. AAC 2004
- Un effet immuno modulateur favorable
 - Atténuation de la réponse pro-inflammatoire essentiellement par inhibition de la sécrétion de IL1 et TNF α Dalhoff et Shali. LID 2003, Gogos et al. AAC 2004



Ciprofloxacin en association en cas d'allergie aux BL

Infections à BGN, allergie grave aux BL
N=116 (40PNP, 67 IU, 9 bactériémies)
62 ans, 40 nosocomial, recueil rétro

Taux d'adéquation empirique de la combinaison ATB

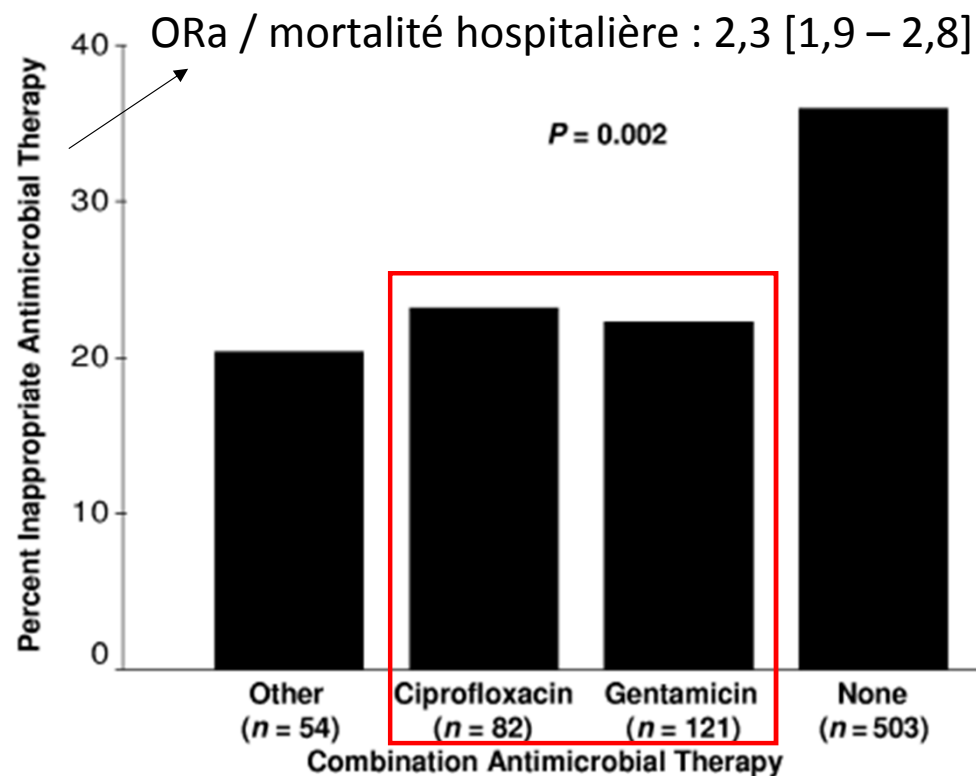




La bithérapie est supérieure à une monothérapie de BL dans le sepsis sévère ou choc à BGN mais pas de différence entre BL+AMG vs BL+FQ

Sepsis sévères ou chocs septiques à BGN, N=760 (100% bactériémies), recueil rétro
32% de traitement initial inapproprié

Variable ^a	Appropriate antibiotic therapy	Inappropriate antibiotic therapy	P
No. of subjects	522	238	
Mean age (yr) ± SD	59.9 ± 16.5	57.7 ± 15.8	0.082
No. of males (%)	283 (54.2)	116 (48.7)	0.161
Infection onset source			
Community acquired	58 (11.1)	14 (5.9)	0.023
Healthcare-associated community onset	210 (40.2)	59 (24.8)	<0.001
Healthcare-associated hospital onset	254 (48.7)	165 (69.3)	<0.001



Effect of Empirical Treatment With Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on Sepsis-Related Organ Dysfunction in Patients With Severe Sepsis

A Randomized Trial



Outcome	All Patients (N = 551)	Meropenem Alone (n = 273)	Moxifloxacin and Meropenem (n = 278)	P Value ^a
SOFA score, mean (95% CI)	8.1 (7.8-8.5)	7.9 (7.5-8.4)	8.3 (7.8-8.8)	.36
Mortality, No. (%) [95% CI]				
At 28 d	(n = 545) 125 (22.9) [19.5-26.7]	(n = 269) 59 (21.9) [17.1-27.4]	(n = 276) 66 (23.9) [19.0-29.4]	.58
At 90 d	(n = 534) 180 (33.7) [29.7-37.9]	(n = 262) 84 (32.1) [26.5-38.1]	(n = 272) 96 (35.3) [29.6-41.3]	.43
Resistance to antibiotic, No. (%) [95% CI] ^d				
Meropenem	(n = 166) 9 (5.4) [2.5-10.0]	(n = 88) 8 (9.1) [4.0-17.1]	(n = 78) 1 (1.3) [0.03-6.9]	.04
Moxifloxacin	(n = 101) 27 (26.7) [18.4-36.5]	(n = 55) 16 (29.1) [17.6-42.9]	(n = 46) 11 (23.9) [12.6-38.8]	.65
Tobramycin or gentamicin	(n = 171) 16 (9.4) [5.4-14.8]	(n = 90) 12 (13.3) [7.1-22.1]	(n = 81) 4 (4.9) [1.4-12.2]	.07

Résultats comparables en termes de dysfonction d'organe et de mortalité

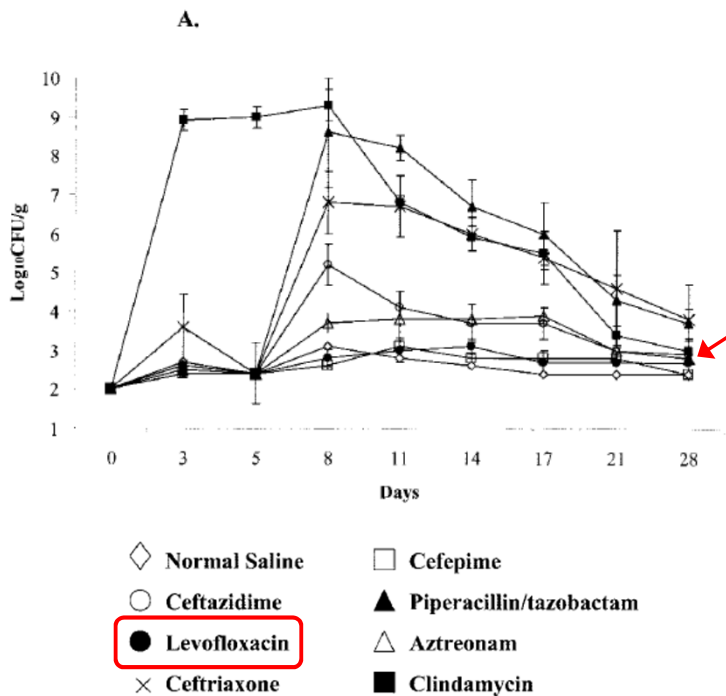
Mais Choix de la moxifloxacine / CGP ++

Moins d'émergence de résistance dans le bras FQ (Lister et al. JAC 2006)

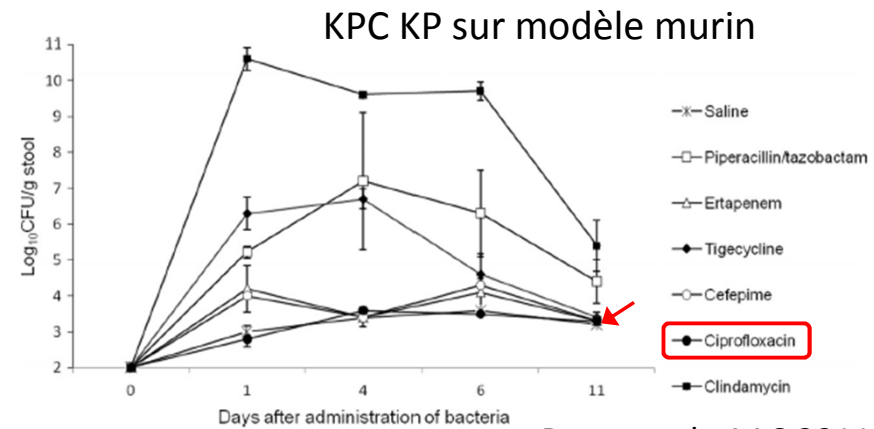
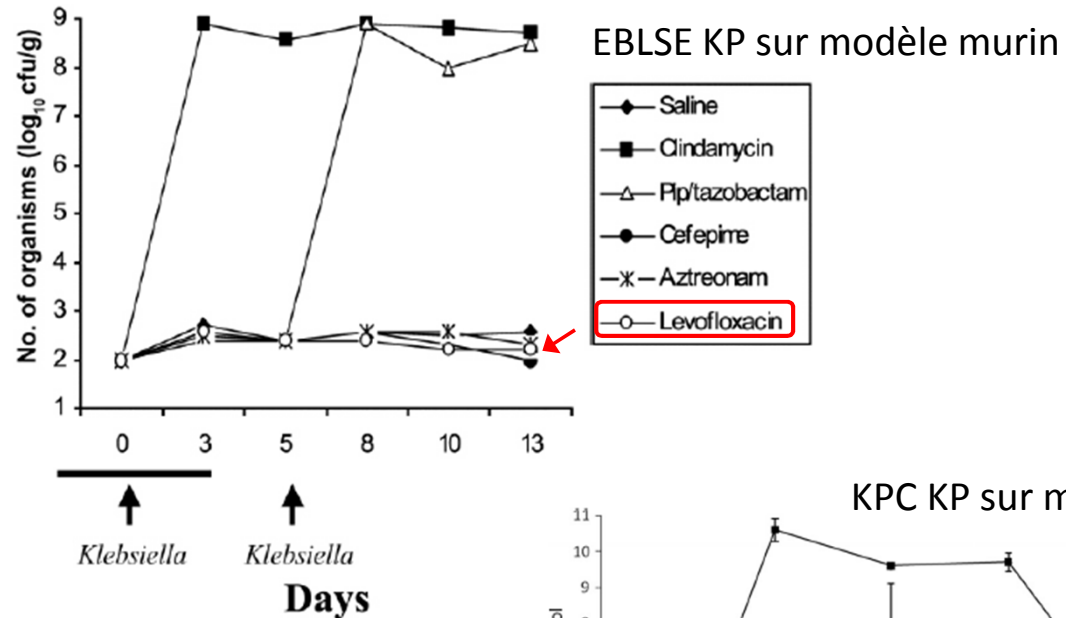
Baisse de la PCT un peu plus rapide dans le bras Mero – Moxiflo

Impact écologique des FQ certes Mais question de temps non négligeable

EBLSE KP sur modèle murin



Hoyen et al. AAC 2003



Dans les études cliniques, les FQ ne sont pas systématiquement associées à la résistance

Multi-variate analysis

Variables	OR	95% CI	P
Urinary catheterization	5.188	1.984–13.569	0.008
β -Lactamin inhibitor/ β -lactamase	3.25	1.073–9.864	0.0371
Cephalosporins	2.46	0.801–7.6	0.1155
Aminoglycosides	2.35	0.574–9.625	0.235
Cotrimoxazole	1.954	0.755–5.06	0.1675

118 patients BLSE+
40 colonisés – infectés
78 colonisés

Goulenok et al. JHI 2013

TABLE 3. Multivariate analysis

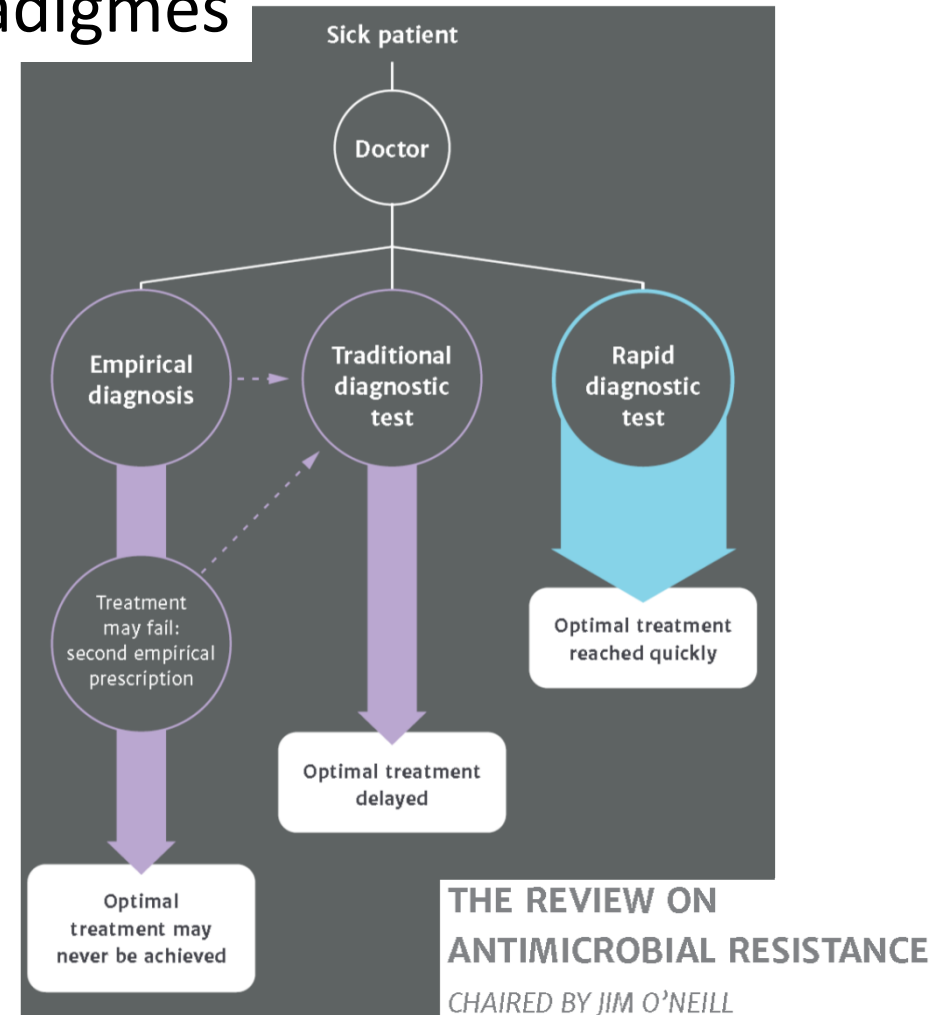
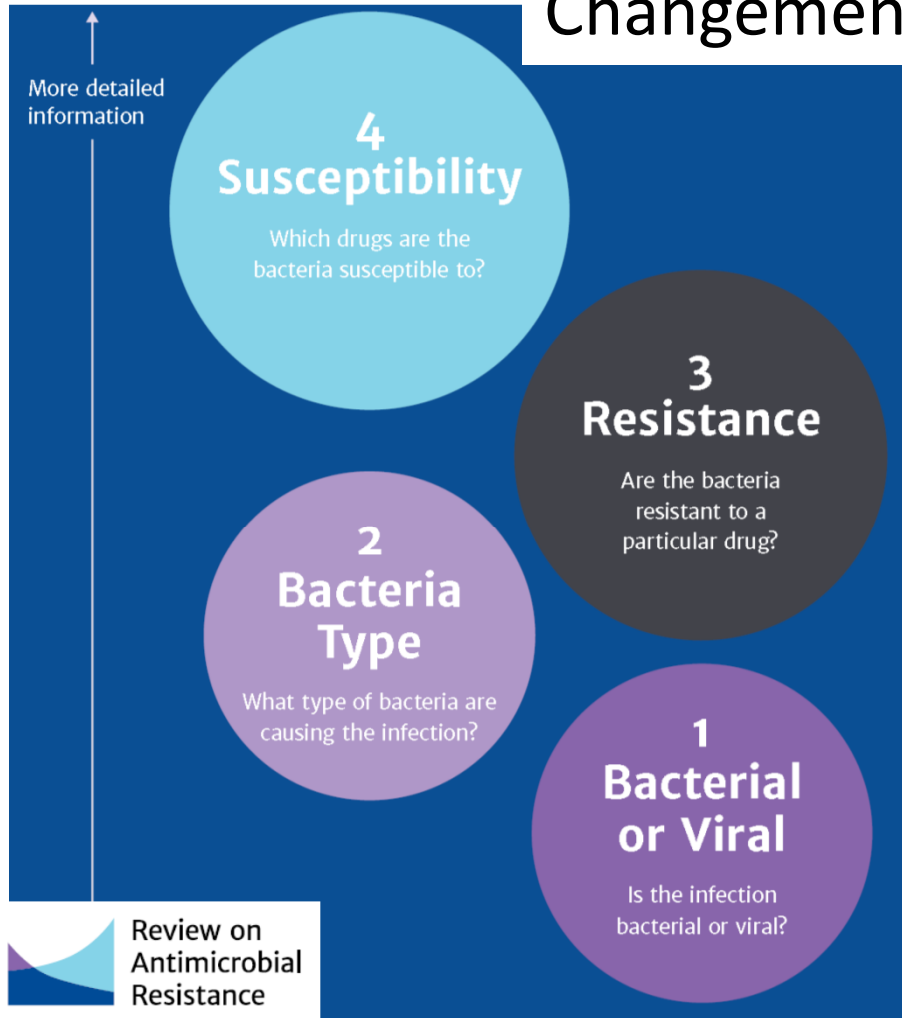
Variable	RR (95% CI) ^a	P
Broad-spectrum cephalosporins	2.3 (1.2–4.3)	0.01
Quinolones	0.4 (0.1–0.9)	0.03
Culture score ^b	3.0 (1.5–6.1)	0.002
Liver disease	1.7 (0.9–3.3)	0.10

477 patients
10% colonisé à Enterobacter R aux C3G

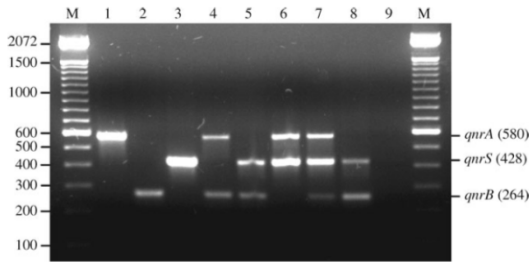
Kaye et al. AAC 2001

Test de diagnostic rapide

Changement des paradigmes



OCTOBER 2015



Test rapide de la détection de la résistance aux fluoroquinolones 60 et 80 mn

Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in ESBL-producing enterobacterial isolates

Vincent Cattoir^{1,2}, Laurent Poirel¹, Vincent Rotimi³, Claude-James Soussy²

and Patrice Nordmann^{1*}

JAC 2007

Rapid detection of *qnr* and *qepA* plasmid-mediated quinolone resistance genes using real-time PCR ☆,☆☆

Thomas Guillard^{a,b,d}, Hélène Moret^c, Lucien Brasme^a, Antoine Carlier^a,
Véronique Vernet-Garnier^{a,b}, Emmanuelle Cambau^{d,e}, Christophe de Champs^{a,b,*}

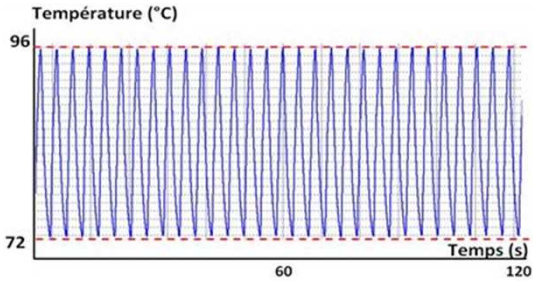
DMID 2011

Rapid Detection of *aac(6')-Ib-cr* Quinolone Resistance Gene by Pyrosequencing[▽]

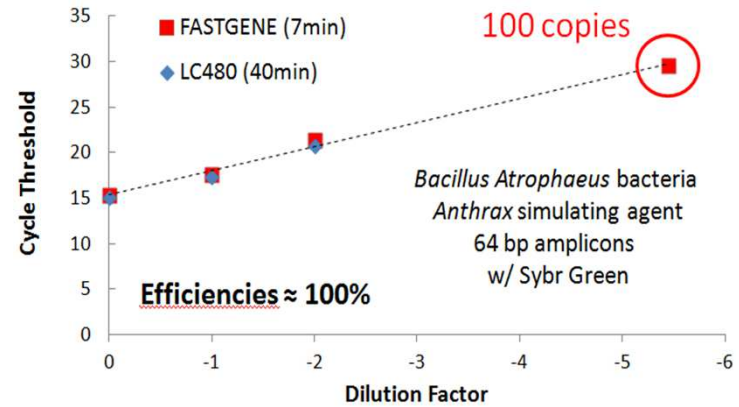
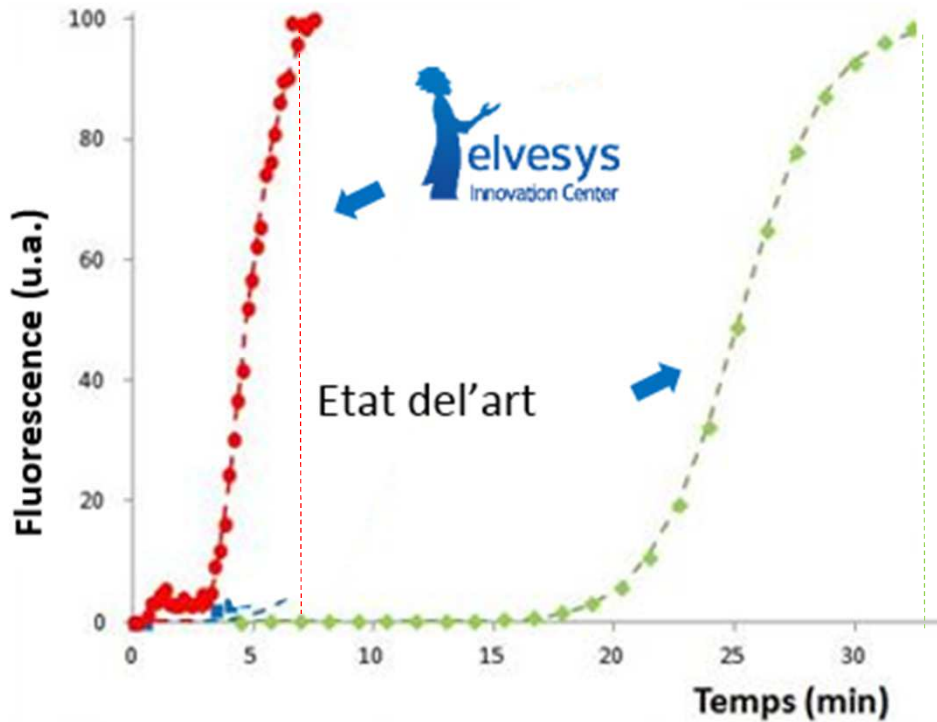
Thomas Guillard,^{1*} Véronique Duval,¹ Hélène Moret,² Lucien Brasme,¹
Véronique Vernet-Garnier,¹ and Christophe de Champs¹

JCM 2010

Test ultrarapide de la détection de la résistance bactérienne (C3G, FQ, cotri) La technologie FASTGENE



Thermalisation ultrarapide



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE
Bichat - Claude Bernard

elvesys
Innovation Center

iame
UMR 1137
Infection • Antimicrobiels • Modelling • Evolution

université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7

Conclusion

- La monothérapie dans les infections graves à BGN, c'est illusoire en pratique, si on veut épargner les pénèmes
- La bithérapie avec aminosides amène un bénéfice dans le traitement probabiliste en termes de spectre, au prix d'une toxicité certaine
- La bithérapie avec fluoroquinolone amène un bénéfice en termes de diffusion tissulaire et son usage sera optimisé par les tests de détection ultrarapide de la résistance