

DESC maladies Infectieuses
5 octobre 2009
Dossier Clinique 1

Pr C Chidiac

Dossier Clinique 1 (i)

- Vous recevez aux urgences monsieur Z, 60 ans, pour toux et fièvre à 39°C, le 5 octobre 2009.
- **Antécédents :**
 - Agent commercial,
 - BPCO stade III,
- Son MG a prescrit roxithroycine (Rulid®) 150 x 2, pour un diagnostic de pneumonie, le 1^{er} octobre 2009
- Le MG adresse monsieur Z pour dégradation de l'état et non réponse au traitement.

Dossier Clinique 1 (ii)

- Température : 39,5°C
- FC : 130 bpm
- FR : 34 cycles/mn
- TA : 145-90 mmHg
- Auscultation pulmonaire : râles bronchiques bilatéraux, + foyer en base droite.
- Le reste de l'examen est normal



- sodium : 135 mmol/l (135-145)
- potassium : 4.0 mmol/l (3.5-4.8)
- chlore : 102 mmol/l (98-108)
- urée : 63 mmol/l (3.0-7.5)
- glucose : 6.2 mmol/l (4.0-6.0)
- créatinine : 80 mmol/l (50-100)
- TGO: 50 U/l (10-45)
- TGP : 45 U/l (10-45)



Q1 : Pouvez-vous envisager une prise en charge ambulatoire ?

Q1 : Pouvez-vous envisager une prise en charge ambulatoire ?

- Hospitalisation car :
 - Score de Fine
 - Score CRB 65
 - BPCO stade III

Critères Décisionnels d'Hospitalisation au Cours des PAC

- **LE PATIENT A T IL PLUS DE 50 ans ?**
- **EXISTE T IL UNE des comorbidités suivantes ?**
 - Maladie néoplasique
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - Maladie cérébrovasculaire
 - Maladie rénale
 - Maladie hépatique
- **EXISTE T IL UNE des anomalies suivantes à l'examen clinique ?**
 - Atteinte des fonctions supérieures
 - Fréquence cardiaque ≥ 125 /mn
 - Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn
 - TA systolique < 90 mm Hg
 - Temp $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $> 40^{\circ}\text{C}$

Si oui, envisager hospitalisation



Calculer score de Fine

Calcul du Score de Fine

Facteurs démographiques

Hommes

Femmes

10

Vie en institution

Points

Age

Age –

+ 10

Comorbidités

Maladie néoplasique

Maladie hépatique

Insuffisance cardiaque congestive

Maladies cérébrovasculaire

Maladie rénale

+ 30

+ 20

+ 10

+ 10

+ 10

Calcul du Score de Fine

Données de l'examen physique

Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn	+ 20
TA systolique < 90 mm Hg	+ 20
Température $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125 /mn	+ 10

Données biologiques et radiologiques

pH artériel $< 7,35$	+ 30
Urée ≥ 11 mmol/l	+ 20
Na < 130 mmol/l	+ 20
Glycémie ≥ 14 mmol/l	+ 10
Hématocrite $< 30\%$	+ 10
PaO ₂ < 60 mm Hg	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

Score de Fine

Classe	Points	Mortalité
II	≤ 70	0,6 - 0,7 %
III	71 – 90	0,9 - 2,8 %
IV	91 - 130	8,2 - 9,3 %
V	> 131	27 - 31 %

Score de la BTS

CURB 65

Confusion

Urea > 7 mmol/l

Respiratory rate \geq
30/min

Blood pressure:
TAs < 90 mmHg
or TAd \leq 60 mmHg

65 Age \geq 65

Risque de mortalité
Multiplié par 36
Si présence
d'au moins 2
de ces 4 facteurs

Score CRB 65

C Mental **C**onfusion

R **R**espiratory rate \geq
30/min

B **B**lood pressure :
TAs $<$ 90 mmHg
or TAd \leq 60 mmHg

65 Age \geq **65**

Score utilisable en
ville

0 critère : traitement
ambulatoire possible

\geq 1 critère : évaluation
à l'hôpital

Q2 : Quelle Antibiothérapie ?

Q2 : Quelle Antibiothérapie ?

- Choix possibles :
- Bétalactamine car échec macrolide (a priori élimine intracellulaire)
- Quinolone anti pneumococique

PAC Présumées Bactériennes, non Sévères Hospitalisées

	Arguments en faveur du pneumocoque	Pas d'arguments en faveur du pneumocoque	
		1 ^{er} choix	Si échec β -lactamine à 48 h
Sujets jeunes sans comorbidité	AMX 1 g x 3/j PO/IV	AMX 1 g x 3/j PO/IV	Associer MAC Ou substitution par TEL ou PRI
		Ou PRI 1 g x 3/j PO Ou TEL 800 mg/j PO	
Sujets âgés ou Sujets avec comorbidité (s)	AMX 1 g x 3/j PO/IV	AMX/CLAV 1 g x 3/j PO/IV Ou CTX 1 g x 3/j IV Ou CRO 1 g/j IV	Associer MAC Ou substitution par TEL ou PRI
		Ou FQAP : LEV 500 mg x 1 à 2/j PO ou MOX 400 mg/j PO	

- Monsieur Z est traité par lévofloxacine 500 mg/j
- Quarante huit heures plus tard :
 - Les hémocultures prélevées à l'entrée sont positives à *S. pneumoniae*
 - R erythromycine
 - CMI pénicilline :
 - S lévofloxacine
 - État clinique :
 - Fièvre 40°C, avec frissons
 - TA 100/90 mmHg
 - Extension radiologique bilatérale de la pneumonie
 - Fréquence respiratoire 34/mn
 - Mr Z est confus

Q3 : Comment analysez-vous la situation ?

Q3 : Comment analysez-vous la situation ?

- Clinique : critères de gravité (IDSA/ATS)
- Infectiologique
 - Bactériémie à pneumocoque sur pneumonie
 - Echec initial « du docteur »
 - *S. pneumoniae* macrolide R
 - Échec du traitement par lévofloxacine
 - Traitements antérieur par quinolone pour EABPCO ? Prostatite ?
 - *S. pneumoniae* lévo R ?

Score de l'IDSA/ATS (Révision 2007)

- Admission directe en USI
 - **Un** critère majeur :
 - Choc septique nécessitant vasopresseurs
 - Insuffisance respiratoire aigue nécessitant intubation
- Admission en USI ou unité de soins continus avec surveillance intensive
 - **Trois** des neuf critères mineurs
 - Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
 - Atteinte multilobaire
 - Confusion/désorientation
 - Urémie
 - Leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$
 - Thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Hypothermie $< 36^\circ\text{C}$
 - Hypotension nécessitant remplissage « intensif »

Sensibilité des Souches de Pneumocoques Isolées d'Infections Respiratoires de l'Adulte

	S	I	R	I + R
Pénicilline	55,6	39,2	5,2	44,4
Amoxicilline	72,4	25,8	1,8	27,6
Céfotaxime	94,9	5,1	0,0	5,1
Erythromycine	52,6	1,3	46,1	47,4
Fluoroquinolones	98,2	1,4*	0,4**	
* ParC ou efflux ** ParC + GyrA				

d'après CNRP 2007 (données 2006)

Échec (n = 24) aux Macrolides et *S. pneumoniae* R

	Échecs (n)	site	CMI
ery	7	hémocultures (5) ponction (2)	> 8 (6), 16 (1)
azt	11	hémocultures (11)	8 (4), > 8 (4), 16 (2), > 128 (1)
cla	4	hémocultures (4)	> 8 (4)
jos	2	hémocultures (2)	> 8 (2)

Étude Cas Contrôle : Échec au Cours des Bactériémies à *S. pneumoniae* Érythromycine-R

- But : déterminer si la survenue d'une bactériémie sous traitement par macrolide est liée à la sensibilité du pneumocoque aux macrolides
- Méthodes : étude cas-contrôle, 4 hôpitaux
 - Cas (86) : bactériémie à *S. pneumoniae* (R ou I) à l'érythromycine
 - Contrôles (141) : pts appariés sur l'âge, sexe, localisation et l'année de la bactériémie à *S. pneumoniae* ery S
 - Exclusion des localisations méningées
- PAC : 76% cas, 79% contrôles

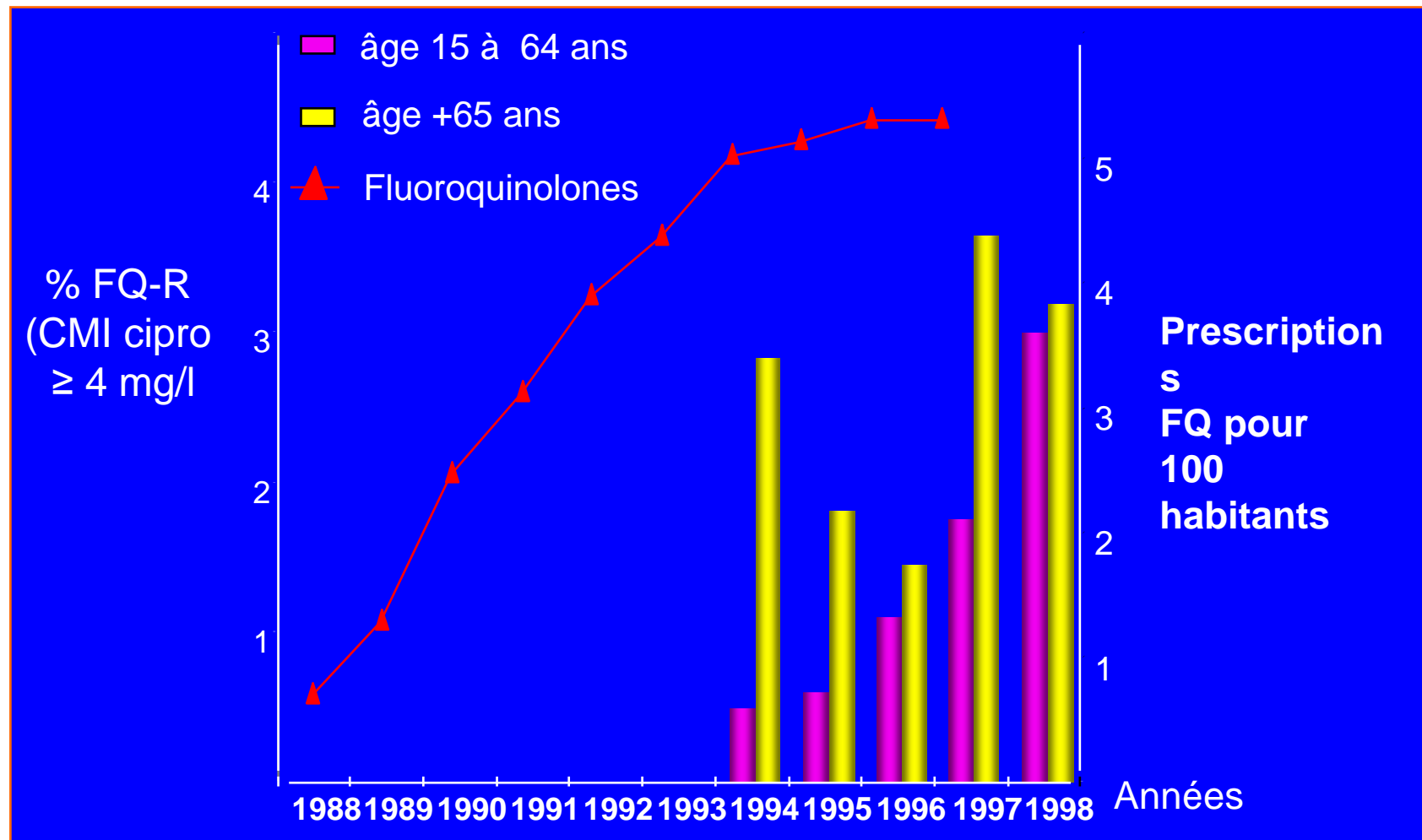
Étude Cas Contrôle : Échec au Cours des Bactériémies à *S. pneumoniae* Érythromycine-R

	Cas*	Contrôles	p
Hémocultures + sous macrolides	18/76 24%	0/136	,00000012
Phénotype M de basse resistance	5/21 24%	0/40	,00157

S. pneumoniae *ery S ou I

Facteurs de Risque de Résistance aux Fluoroquinolones chez *S. pneumoniae*

Évolution 1988 - 1998 (Canada)



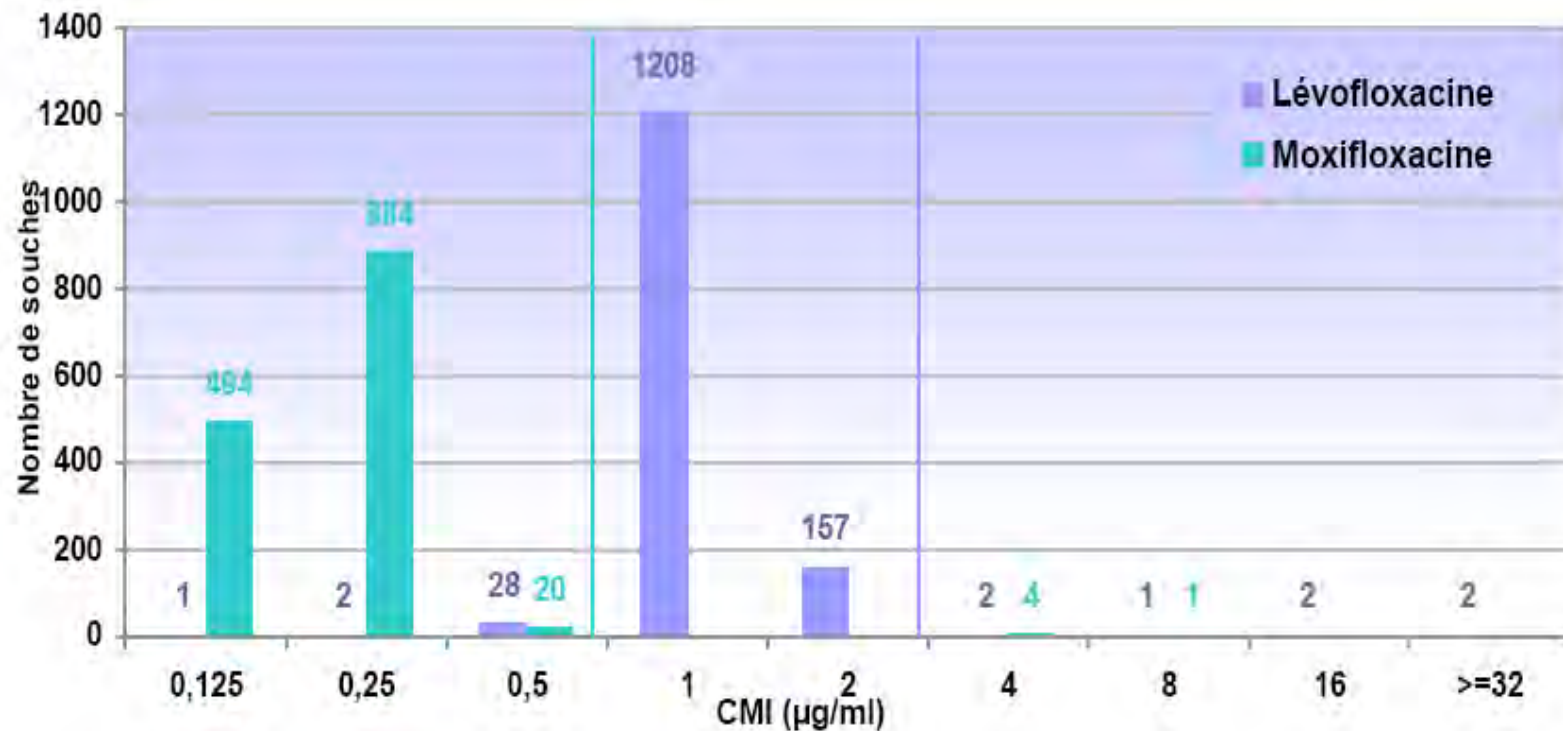
Résistance [n (%)] selon la Sensibilité à la Pénicilline G à Hong Kong

Sensibilité à la Pénicilline G	S	I	R	Total
CRO	0 0 %	0 0 %	80 81.6 %	80 44.2 %
ERY	22 39.3 %	23 85.2 %	97 98.9 %	142 78.5 %
LEV	0 0 %	1 3.7 %	9 9.2 %	10 5.5 %



Emergence de la résistance aux quinolones au sein des souches de *S. pneumoniae* multi-R à Hong Kong

Sensibilité à LEV et MOX de 1403 Souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006



d'après CNRP 2007 (données 2006)

Transfert de la Résistance (*parC*) aux FQ entre Différentes Espèces de Streptocoques

Espèce donatrice	Fréquence de transformants <i>S. pneumoniae</i>	Taux d'homologie (%) QRDR de <i>parC</i>
<i>S. oralis</i>	$5,10^{-3}$	95
<i>S. mitis</i>	$5,10^{-2}$ à $5,10^{-3}$	91
<i>S. sanguis</i>	$5,10^{-5}$	85
<i>S. constellatus</i>	10^{-8}	81
<i>S. mutans</i>	-	ND

Quinolones et Résistance : en Résumé...

- L'exposition aux quinolones fait le lit de la résistance
- La résistance de *S. pneumoniae* aux quinolones s'installe par étapes successives
- En cas de bas niveau de résistance, les souches peuvent être catégorisées sensibles
- Ces souches peuvent accéder à un haut niveau de résistance
 - par acquisition d'une seule mutation supplémentaire
 - laquelle peut survenir sous traitement
 - conduire à un échec thérapeutique,

Quinolones et Résistance : en Résumé...

- Possible transférer la résistance aux fluoroquinolones de certaines espèces de streptocoques oraux vers *S. pneumoniae*
- Découverte de mosaïque de gènes dans des isolats cliniques de *S. pneumoniae* : rôle des échanges génétiques dans la résistance aux fluoroquinolones,
- Considérer prudemment la prescription d'une nouvelle quinolone pour le traitement probabiliste d'une PAC si traitement récent par fluoroquinolone

Q3 : Quelle antibiothérapie proposez-vous ?

Q3 : Quelle antibiothérapie proposez-vous ?

- Bétalactamine
- Amoxiciline : car *S. pneumoniae* identifié
- C3G parentérale possible car
 - BPCO stade III
 - Deux échecs... et si Gram négatif... ?
- Critères de choix bétalactamine

Antibiothérapie probabiliste des PAC sévères (USI ou réanimation)

Sujets jeunes, sujets âgés, sujets avec comorbidité(s)	Cefotaxime : 1-2g x 3/j perf IV ou Ceftriaxone : 1-2 g/j IV + Macrolide IV ou FQAP (levofloxacin 500 mg x 2/j IV) (2)
Suspicion de Pseudomonas	Betalactamine anti Pseudomonas : Piperacilline/Tazobactam : 4g x 3/j IV ou Cefepime : 2 g x 2/j IV ou Imipénem : 1 g x 3/j IV + aminoside + ABT actif sur intracellulaires Macrolide IV ou FQAP IV (Levofloxacin 500 mg x 2/j IV) (2)

Quinolones selon l'AFSSAPS

- (2) - De façon générale, les fluoroquinolones anti-pneumococciques ne doivent pas être prescrites
 - si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone,
 - quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois (Recommandation de grade A).
- De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence
 - en institution (risque de transmission de souches résistantes)
 - et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie) (Recommandations de grade A).

Quinolones selon l'AFSSAPS

- Moxifloxacine (Isilox®) :
- Compte-tenu du risque de survenue
 - d'hépatite fulminante
 - et de réactions cutanées bulleuses sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) chez les patients traités par moxifloxacine,
- la **réévaluation du rapport bénéfice /risque** du produit
 - a conduit à **restreindre ces indications**
 - et à **réserver** la moxifloxacine au traitement des pneumonies communautaires au **seul cas où un autre antibiotique ne peut pas être utilisé.**
 - Dans le traitement d'une exacerbation aiguë de bronchite chronique, il convient **de n'utiliser Izilox® que lorsque qu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé ou a échoué.**

C3G : Concentrations Sériques et Pulmonaires

	Posologie	Sérum (mg/l)	Poumon (mg/kg)
Céfixime	200 mg PO	2,76 ± 1,0	0,95 ± 0,36
	200 mg PO	1,29 ± 0,56	0,99 ± 0,65
	400 mg PO	3,76 ± 1,63	1,73 ± 0,81
	400 mg PO	2,76 ± 0,86	1,76 ± 0,90
Cefpodoxime proxétyl (3h)	200 mg PO	1,85 ± 0,82	0,89 ± 0,80
Cefpodoxime proxétyl (6h)	200 mg PO	1,40 ± 1,25	0,84 ± 0,61
Ceftriaxone	2 G IV	127 ± 17,6	57,4 ± 13,3
Cefotaxime	2 G IV	40	5-14

C3G : Concentrations Sériques et Pulmonaires

	Posologie	Sérum (mg/l)	Poumon (mg/kg)
Céfixime	200 mg PO	2,76 ± 1,0	0,95 ± 0,36
	200 mg PO	1,29 ± 0,56	0,99 ± 0,65
	400 mg PO	3,76 ± 1,63	1,73 ± 0,81
	400 mg PO	2,76 ± 0,86	1,76 ± 0,90
Cefpodoxime proxétyl (3h)	200 mg PO	1,85 ± 0,82	0,89 ± 0,80
Cefpodoxyme proxétyl (6h)	200 mg PO	1,40 ± 1,25	0,84 ± 0,61
Ceftriaxone	2 G IV	127 ± 17,6	57,4 ± 13,3
Cefotaxime	2 G IV	40	5-14

Modèle Cuisse de Souris. Craig

- Pour une efficacité, le $T > CMI$ entre 2 doses doit atteindre au moins :
 - 40% de l'intervalle pour les pénicillines
 - 50% de l'intervalle pour les céphalosporines

T > CMI₉₀ des Bêtalactamines et *S. pneumoniae*

	% de l'intervalle entre deux doses		
	Péni S	Péni I	Péni R
amoxicilline			
23 mg/kg bid	100	61	41
13 mg/kg bid	100	59	46
ceftriaxone	100	100	90
cefpodoxime	83	21	0
céfuroxime	75	35	0
cefaclor	60	0	0
cefixime	59	0	0

PAC, Amoxicilline, Posologies

- Avant 1991 : 0,5 mg x 3
- Consensus 1991 : 1 g x 3
- Bédos, Carbon et Léophonte 1997 : 2 g x 3***
- SPILF, 2000 :
 - 1g x 3
 - si réa : 1 à 1,5 g / 4-6 h***

*** signes de gravité

- Le MG vous indique qu'il a utilisé un macrolide et non une quinolone respiratoire car il a entendu parler d'une mise en garde de l'AFSSAPS,
- Que pouvez-vous lui dire ?

Tolérance...I

- Contre-indications : ...notamment un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc, des troubles hydroélectrolytiques (en particulier une hypokaliémie non corrigée), une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance cardiaque significative, des antécédents de troubles du rythme significatifs,
- Mises en garde et précautions d'emploi :
...conditions pro-arythmogènes, l'allongement de l'intervalle QTc pouvant contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire incluant les torsades de pointes.

Tolérance... II

- En outre, l'association à d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QTc est contre indiquée
- Tout ceci incite à la plus grande prudence dès lors que l'on s'adresse à un patient avec comorbidité cardiovasculaire,
- et pourrait conduire à la réalisation d'un électrocardiogramme avant ou sous traitement.

29 juillet 2008

Questions/réponses

Point d'information sur Izilox[®] (moxifloxacin) Modification des conditions d'utilisation

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), en accord avec les autorités européennes de santé a revu les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Izilox[®] (moxifloxacin). A l'issue de cette évaluation, il a été décidé de restreindre son utilisation et de renforcer les informations relatives à la sécurité d'emploi contenues dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

V. Quels sont les nouvelles recommandations pour les patients et les prescripteurs ?

Dorénavant, les médecins doivent prescrire Izilox[®] **uniquement** :

- pour le traitement des pneumonies communautaires lorsqu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé.
- pour le traitement des sinusites bactériennes aiguës ou des exacerbations des bronchites chroniques lorsque l'infection a été correctement diagnostiquée et qu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé ou a échoué.

Quinolones selon l'AFSSAPS

- (2) - De façon générale, les fluoroquinolones anti-pneumococciques ne doivent pas être prescrites
 - si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone,
 - quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois (Recommandation de grade A).
- De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence
 - en institution (risque de transmission de souches résistantes)
 - et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie) (Recommandations de grade A).

Quinolones selon l'AFSSAPS

- Moxifloxacin (Isilox®) :
- Compte-tenu du risque de survenue
 - d'hépatite fulminante
 - et de réactions cutanées bulleuses sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) chez les patients traités par moxifloxacin,
- la **réévaluation du rapport bénéfice /risque** du produit
 - a conduit à **restreindre ces indications**
 - et à **réserver** la moxifloxacin au traitement des pneumonies communautaires au **seul cas où un autre antibiotique ne peut pas être utilisé.**
 - Dans le traitement d'une exacerbation aiguë de bronchite chronique, il convient **de n'utiliser Izilox® que lorsque qu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé ou a échoué.**