

Sommaire

Cas cliniques	1
Le point sur les dosages de vancomycine en 2009	2
L'épidémie de grippe A H1N1 semble finie	3
Réponses aux cas cliniques	3
Recommandations de l'Afssaps sur les infections urinaires de l'adulte	4

Cas clinique n°1 *par le Dr V Mondain*

Mme A, âgée de 67 ans, est hospitalisée en endocrinologie pour décompensation d'un diabète de type 2. Elle fait environ 1 cystite par an et présente au moment de l'hospitalisation des brûlures mictionnelles modérées avec une BU montrant nitrites et leucocytes. Elle n'a pas de fièvre, pas de frissons, l'examen clinique est normal. L'ECBU est en cours.

Que faites-vous?

1. Traitement empirique par ofloxacine (Oflocet) pour 5 jours
2. Traitement empirique par ofloxacine DU (dose unique)
3. Vous attendez le résultat de l'ECBU pour la traiter
4. Traitement empirique par cefixime (Oroken) pour 5 jours
5. Traitement empirique par amoxicilline (Clamoxyl 1gx 2/j) 7 jours

Cas clinique n°2 *par le Dr V Mondain*

Mr B, âgé de 70 ans, est hospitalisé en cardiologie pour OAP. Il est insuffisant cardiaque sur HTA. La décompensation cardiaque récente peut être rapportée à un épisode fébrile pour lequel le médecin traitant a fait réaliser une ECBU qui montre les résultats suivants : Leucocytes : 10^4 /ml; E.Coli : 10^4 /ml avec antibiogramme suivant :

amoxicilline	R
amoxicilline acide clavulanique	S
cefixime	S
ceftriaxone	S
nitrofurantoïne	S
acide pipémidique	R
norfloxacine	I
ciprofloxacine	S
cotrimoxazole	S

Il n'y a pas d'autre point d'appel infectieux. Le patient est peu symptomatique sur le plan urinaire mais très asthénique. L'interrogatoire retrouve la notion de 2 "cystites" au cours de ces derniers mois dans les suites d'une intervention chirurgicale (mise en place d'une PTH). La NFS montre une leucocytose à 15000GB, la CRP est à 80 mg/l, la créatinine à 120 μ mol/l (clairance 75 ml/min). L'échographie abdomino-pelvienne est normale.

Que faites vous?

1. Traitement 8 jours par ciprofloxacine (ciflox) à 500 mg x 2/j
2. Traitement de 10 jours par amoxicilline acide clavulanique (1 g X 3 PO)
3. Traitement de 6 semaines par cotrimoxazole (bactrim F 1cp x 2/J)
4. Traitement de 3 semaines par ciprofloxacine (ciflox 500 mg x 2 PO)
5. Traitement par bithérapie ceftriaxone 1g/j 8 jours + cotrimoxazole 15 jours

Le point sur les dosages de vancomycine en 2009

par Thibaut Lavrut, Laboratoire de Pharmacologie et Thomas Dantin, Pharmacie Archet.

La vancomycine est un antibiotique bactéricide appartenant à la famille des glycopeptides. Son activité bactéricide s'exerce par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne et également par altération de la membrane cytoplasmique et inhibition de la synthèse d'ARN.

En raison du caractère **temps dépendant** de son activité bactéricide et de l'absence d'effet post antibiotique, le mode d'administration devra entraîner la présence de **concentration de vancomycine en permanence supérieur à la CMI (4 à 6 fois)** au site infectieux (donc à la SAP – sauf exception).

Intérêt du dosage : Il existe une double relation, **concentration - efficacité et concentration - toxicité**. Des concentrations supérieures à 40 mg/l sont associées à un risque de néphrotoxicité et des concentrations supérieures à 80 mg/l sont associées à un risque d'ototoxicité.

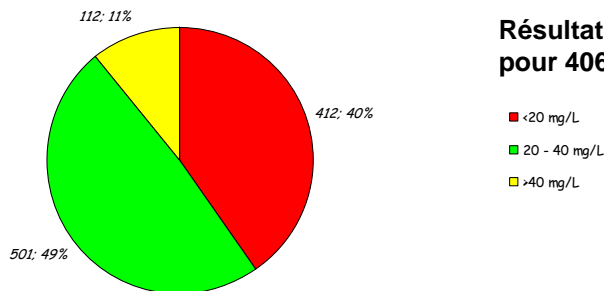
La vancomycine présente une **variabilité interindividuelle considérable** principalement due à l'âge (sujet âgé, enfants, nouveau-nés) et à l'état de la fonction rénale (les doses sont à adapter en fonction de la clairance de la créatinine).

Modalité du dosage : Le prélèvement sur plasma ou sérum doit être réalisé en **périphérie**, et non au niveau de la voie centrale (surestimation importante des concentrations).

Lors d'une administration discontinue (néphrologie, patient en dialyse), la Cmin permet d'évaluer l'efficacité (prélèvement juste avant la prise du médicament) et la Cmax la toxicité (30 minutes après la fin de la perfusion). Les valeurs recommandées sont :

- Cmin : 10 à 15 mg/l
- Cmax : 20 à 40 mg/l

Lors d'une administration continue, le moment de prélèvement n'a pas d'importance. Les valeurs recommandées sont de 20 à 35 mg/L.



Résultats de vancocinémies réalisées pour 406 patients en 2009.

- <20 mg/L
- 20 - 40 mg/L
- >40 mg/L

Les concentrations sériques sont sous-optimales, donc inefficaces, dans 40% des cas...

Comment adapter la posologie ?

L'adaptation de posologie est indispensable, surtout chez les nouveau-nés (demi-vie d'élimination plus longue que les enfants), les enfants (élimination plus rapide que les adultes), les patients insuffisants rénaux, les personnes âgées, les grands brûlés (risque de sous-dosage) et les patients déjà traités par des médicaments néphrotoxiques. De plus elle se fera en fonction de la gravité de l'infection (volume de distribution) et des modalités d'administration. Il n'existe pas de règle d'adaptation, mais il y a une **relation globalement linéaire** entre posologie et concentration (ex. si taux à 11 mg/l et concentration voulue 25mg/l, doubler la posologie si patient à fonction rénale normale). **Le contrôle de vancocynémie peut se faire 24h après la modification de posologie.**

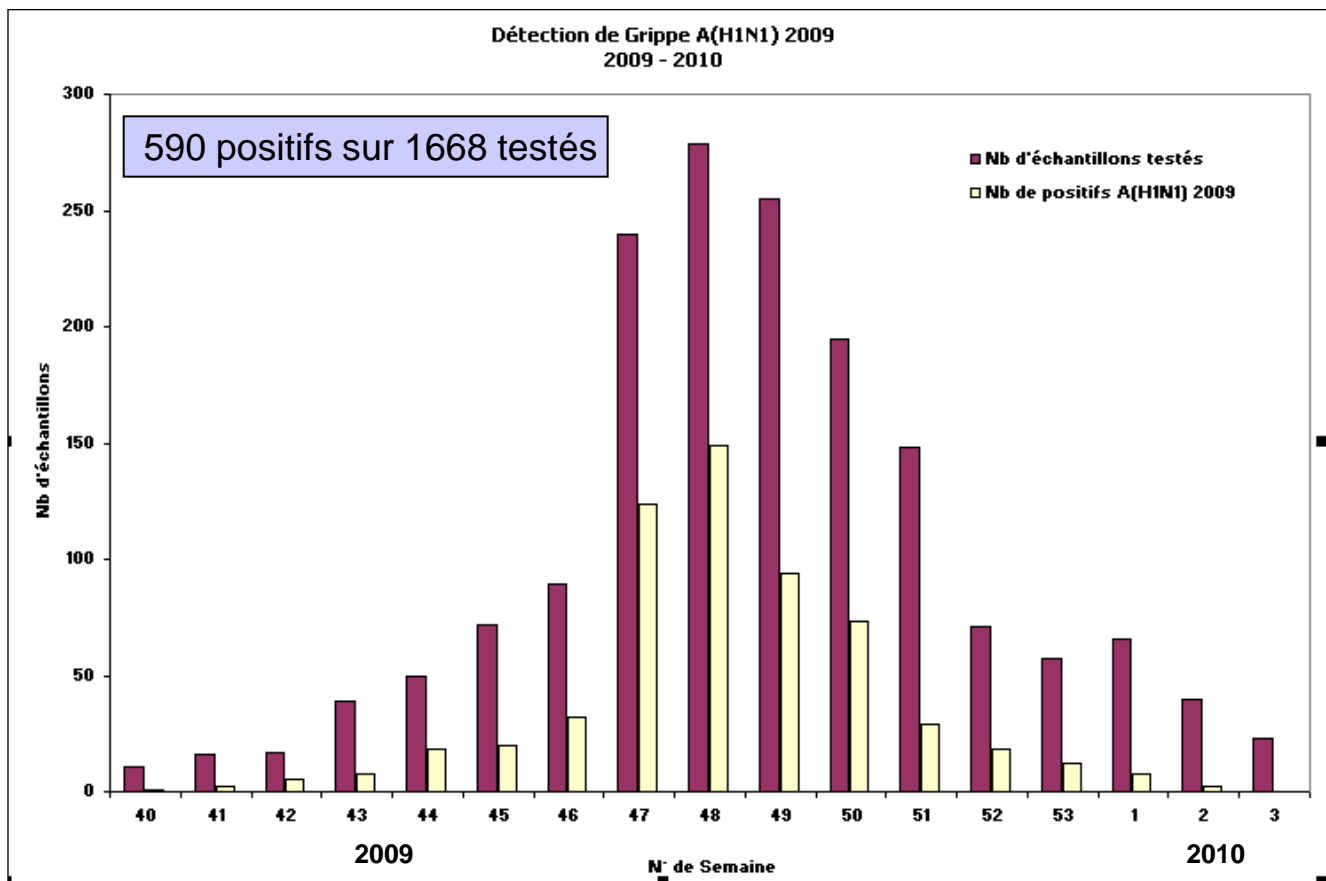
Résultats des prélèvements des patients hospitalisés au CHUN en 2009

1026 dosages de vancomycine administrée en perfusion continue ont été réalisés pour 406 patients. Au regard des concentrations attendues, **40% étaient sous dosées (<20 mg/L) et 10% étaient dans la zone de risque « toxique »**. En 2006, la même étude montrait 75% de sous dosages... Il y a quand même une amélioration !!!

En pratique : une dose de charge à 15 mg/kg en 1h est indispensable pour obtenir une vancocinémie rapidement efficace, suivie d'une posologie d'entretien pouvant débuter à partir de 30 mg/kg/24h, à adapter au vu des résultats pharmacologiques (30 à 50 mg/kg en perfusion continue et en pédiatrie 20 à 60 mg/kg).

L'épidémie de grippe A H1N1 semble finie...

par le Dr Anne Caramella, Laboratoire de Virologie



Ces prélèvements correspondent au CHUN mais aussi aux hôpitaux périphériques (de Monaco à Fréjus). Dans le service de Maladies Infectieuses, 13 patients présentant une grippe A H1N1 prouvée ont été hospitalisés, dont 2 formes graves (1 encéphalite, 1 myocardite). En réanimation médicale, 11 patients ont été hospitalisés. 5 patients sont décédés.

Bonnes réponses

Cas clinique n°1

Mme A. présente une **cystite compliquée**. La réponse idéale est la 3 (attente de l'ECBU avec antibiogramme). En cas d'impossibilité d'attendre, la réponse 4 (cefixime) est possible. Dans tous les cas, la réévaluation en fonction de l'antibiogramme est indispensable. Pas de traitement inférieur à 5 jours puisque cystite compliquée.

Cas clinique n°2

Mr B. présente une **prostatite chronique à E.Coli résistant aux quinolones de 1ère génération**. La bonne réponse est la 3 et nécessite une surveillance rapprochée du patient et de la tolérance du traitement. La cystite chez l'homme « n'existe pas ». Pas de Fluoroquinolones aux patients dont les germes possèdent un premier niveau de résistance. Les β -lactamines diffusent mal au niveau de la prostate.

Recommandations 2008 de l'Afssaps sur les infections urinaires de l'adulte (*en dehors des infections nosocomiales*).

La cystite aiguë simple, définie par l'existence de signes fonctionnels urinaires chez une femme en l'absence de tout signe pouvant évoquer une pyélonéphrite (ni fièvre, ni frisson, ni douleur lombaire spontanée ou à l'ébranlement lombaire) et **en l'absence de tout facteur de complication**.

- Pas de facteur anatomique (lithiase, résidu, tumeur..) ou iatrogène (sonde, chirurgie..) sur les voies urinaires ;
- Pas de facteur physiologique particulier (homme, grossesse).
- Pas de facteur pathologique (immunosuppression, insuffisance rénale, comorbidité significative..)

Ne nécessite qu'une **BU pour diagnostic**.

Traitement empirique par :

- Fosfomycine-trométamol (monuril® uridoz®) 1 sachet DU (non référencé au CHUN)
- ou Nitrofurantoïne (furadantine®) : 2 gélules 3 fois/J 5 jours (surtout si absence de nitrites à la bandelette, évoquant la responsabilité d'un *Staphylococcus saprophyticus*).
- ou fluoroquinolones en DU ou pendant 3 jours (ciprofloxacine, norfloxacine...).

La cystite compliquée définie par la même symptomatologie mais en présence d'un facteur de complication.

Elle doit faire réaliser un **ECBU** : leuco $\geq 10^4$, Kass $\geq 10^3$ pour les uropathogènes (E.Coli, Klebsiella, Protéus, Staphylococcus saprophyticus), $\geq 10^5$ pour les autres germes.

Devant l'importance croissante des résistances bactériennes et en raison de l'absence de gravité de la pathologie, il est recommandé **d'attendre les résultats de l'antibiogramme** pour traiter.

En cas de nécessité réelle de débiter un traitement, on choisira

- cefixime (oroken) 1 cp à 200 mg X 2 / 5 jours
- ou nitrofurantoïne (furadantine) 2 gel X 3 / 7 jours (ces 2 traitements sont utilisables chez la femme enceinte).

En cas de résultat disponible de l'antibiogramme, toutes les molécules rendues S peuvent être utilisées à l'exception des quinolones de 1ère génération (acide pipémidique, acide nalidixique) qui ne sont plus recommandées. Durée moyenne 5 à 7 jours.

La cystite chez l'homme doit impérativement faire rechercher une prostatite.

La colonisation ou bactériurie asymptomatique, est définie par la présence de germes et de leucocytes mais en l'absence de toute symptomatologie clinique. Fréquente chez la femme à partir de la soixantaine, elle **ne doit pas être traitée** par antibiotiques. Les **exceptions** à cette abstention thérapeutique sont : la neutropénie, la grossesse, et la découverte de cette anomalie en pré-opératoire d'une chirurgie d'implantation prothétique.

La pyélonéphrite simple définie par l'association de SF urinaires et de signes généraux (fièvre et/ou frissons et/ou lombalgie) doit faire réaliser une BU et ECBU. L'échographie n'est plus obligatoire devant une forme simple.

Antibiothérapie empirique rapide par C3G parentérale (ceftriaxone 1 gr IV/IM/SC) à préférer aux fluoroquinolones en raison des résistances croissantes des E.Coli à cette classe d'antibiotiques, surtout si la patiente en a **reçu dans les 6 mois** précédents).

Réévaluation à 48h sur les données de l'antibiogramme avec relais PO. Les fluoroquinolones sont alors utilisables à condition qu'il n'y ait pas de résistance aux quinolones de 1ère génération sur l'antibiogramme.

Durée de 7 à 10 jours.

La pyélonéphrite compliquée survient chez un patient porteur d'un facteur de complication.

ECBU et bilan biologique, échographie abdominale au minimum ou **uro-TDM**. **Avis urologique si nécessaire**

Relais idem forme simple, durée éventuellement prolongée à 14 jours. Pas fluoroquinolones chez la femme enceinte.

La prostatite

Y penser devant toute infection urinaire chez l'homme.

Le diagnostic est parfois difficile

Une infection urinaire fébrile chez un patient sans ATCD d'infection urinaire fait évoquer une prostatite aiguë ; une symptomatologie frustrée chez un patient aux ATCD de « cystite » fait évoquer une prostatite chronique. Le traitement dure de 3 (PA) à 8 (PC) semaines en privilégiant les molécules à bonne diffusion prostatique (cotrimoxazole et Fluoroquinolone-en l'absence de résistance aux quinolones de 1ère génération). Prévoir ECBU de contrôle à distance de l'arrêt du traitement.

NB. **Les galeries antibiotiques automatisées choisies au CHU (système phoenix) ne testent pas la furadantine....**

Ceci devrait être modifié en septembre 2010.... En attendant, vous pouvez demander spécifiquement que le laboratoire de bactériologie teste la furadantine sur la souche isolée de votre patiente (au cas par cas).

Pour plus d'informations : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/>
Diagnostic-et-antibiotherapie-des-infections-urinaires-bacteriennes-communautaires-de-l-adulte-recommandations-de-bonne-pratique