
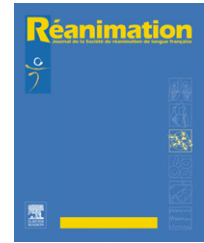




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Résistance aux fluoroquinolones en 2010 : quel impact pour la prescription en réanimation ?

Resistance to fluoroquinolones in 2010: What are the consequences for prescriptions in intensive care units?

V. de Lastours^{a,*,b}, B. Fantin^{a,b}

^a Service de médecine interne, hôpital Beaujon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92100 Clichy, France

^b Équipe d'accueil 3964 « émergence de la résistance aux antibiotiques in vivo », faculté de médecine Xavier-Bichat, université Denis-Diderot, 42, rue Henri-Huchard, 75017 Paris, France

Reçu le 1^{er} décembre 2009 ; accepté le 30 mars 2010
Disponible sur Internet le 22 avril 2010

MOTS CLÉS

Fluoroquinolones ;
Résistance aux
antibiotiques ;
Réanimation ;
Paramètres
pharmacocinétiques/
pharmacodynamiques

Résumé La résistance aux fluoroquinolones (FQ) est directement liée à l'augmentation de la consommation de FQ dans le monde. Elle atteint des taux importants à l'hôpital que ce soit pour les staphylocoques, les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, interdisant toute prescription empirique de FQ dans un contexte de réanimation. Les taux de résistance chez *Streptococcus pneumoniae* restent bas en France, mais de nombreuses souches sont porteuses des premiers niveaux de résistance. Chez des patients de réanimation, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des FQ doivent être pris en compte car pour des souches ayant acquis des premiers niveaux de résistance mais restant sensibles selon les critères officiels des sociétés savantes, il peut être impossible d'atteindre des doses suffisantes pour être efficace cliniquement sans être toxique, imposant soit une association avec un autre antibiotique, soit le choix d'une autre classe d'antibiotiques. Enfin, tout traitement par une FQ a un impact écologique certain, en particulier par la sélection dans les flores commensales de souches résistantes aux FQ qui est inévitable. En revanche, l'optimisation des paramètres PK/PD et l'association à d'autres classes d'antibiotiques lors de la prescription peut permettre de limiter l'émergence de mutants résistants dans les foyers infectieux.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vdelastours@hotmail.com (V. de Lastours).

KEYWORDS

Fluoroquinolones;
Antibiotic resistance;
Intensive care;
Pharmacokinetic/
pharmacodynamic
parameters

Summary Resistance to fluoroquinolones (FQ) is the direct consequence of the rise in FQ consumption worldwide. Resistance rates have reached high numbers in hospital-settings for Gram positive and Gram negative organisms, forbidding the empirical use of FQ in the context of severely-ill patients. Rates of resistance remain low for *Streptococcus pneumoniae* in France; nevertheless, strains carrying first-level resistance to FQ are emerging. For severely-ill patients, pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) parameters must be taken into account when prescribing a FQ. Indeed, for strains having acquired first-levels of resistance but which remain susceptible according to the official criteria, it may be impossible to reach the necessary doses to be clinically efficient without being toxic. An association or the switch to another class of antibiotics may therefore be necessary. Another problem is that any treatment by a FQ has an ecological impact in particular through the selection of resistance strains in the commensal flora, which is impossible to avoid. Optimisation of PK/PD parameters and combinations with other classes of antibiotics may limit at least the emergence of resistant strains in the infectious focus.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les fluoroquinolones (FQ) sont des antibiotiques majeurs de l'arsenal thérapeutique, utilisés pour traiter de nombreuses infections tant en ville qu'à l'hôpital, du fait de leurs remarquables qualités. En effet, ces molécules sont dotées d'une excellente diffusion intracellulaire et tissulaire, d'un large spectre antibactérien, sont bactéricides sur les germes sensibles au prix d'une tolérance clinique tout à fait satisfaisante; enfin, la biodisponibilité orale est excellente. La contrepartie de ces qualités est l'augmentation croissante des prescriptions de FQ dans le monde que ce soit en ville ou à l'hôpital, pour des infections bactériennes probables ou documentées, et son corollaire: l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes. Dans le contexte de l'augmentation du nombre de souches résistantes, la place de ces molécules dans le traitement d'infections graves non documentées est à remettre en cause, dans le double objectif d'éviter des échecs thérapeutiques et de préserver l'activité de cette classe. Dans le traitement d'infections documentées chez des patients de réanimation, l'augmentation des CMI, bien que les souches restent sensibles, peut compromettre leur efficacité clinique. Enfin, l'impact écologique de l'utilisation des quinolones touche les foyers infectieux mais plus encore les flores commensales et est inévitable: la meilleure connaissance des facteurs liés à l'émergence de la résistance est important pour tenter de préserver cette classe thérapeutique dans une ère où rares sont les nouvelles molécules en cours de développement, en particulier pour le traitement des infections à bacilles Gram négatif [1].

Physiopathologie de la résistance aux fluoroquinolones

Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones

L'acquisition de la résistance bactérienne aux FQ est un phénomène qui se fait par étapes, avec l'accumulation progressive de mécanismes de résistance «en marches d'escalier», favorisée surtout par les prescriptions répétées de FQ.

Les mécanismes de résistance les plus fréquemment retrouvés et les plus anciens sont les mutations ponctuelles chromosomiques dans les cibles de l'antibiotique, la gyrase (codée par les gènes *gyrA* et *gyrB*) et la topo-isomérase IV (gène *parC*), suivies par les mécanismes liés à une diminution de perméabilité de la bactérie et à un efflux actif. Le second mécanisme de résistance classique aux FQ est un mécanisme d'efflux avec la régulation positive des pompes à efflux natives. Plusieurs mutations doivent s'additionner pour entraîner une résistance de haut niveau et avoir un effet clinique. Plus récemment ont été découverts des mécanismes de résistance plasmidiques conférant des bas niveaux de résistance et transférables horizontalement entre les souches bactériennes. Le premier plasmide découvert code pour une protéine appelée quinolone résistance (Qnr) et «protège» l'ADN gyrase de l'activité des quinolones. Ces protéines confèrent une résistance de bas niveau et donc, ces souches restent sensibles aux FQ d'après les critères officiels de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, mars 2009, <http://www.eucast.org>) malgré des CMI multipliées parfois par 30 [2]. Le gène *qnr* se propage de façon mondiale avec une prévalence variant de 0,2 à 8% chez les entérobactéries [3]. Enfin, très récemment il a été montré que des mutations survenant dans certaines enzymes bactériennes primitivement capables de modifier la sensibilité aux aminosides en élargissaient le spectre d'activité vers certaines FQ, diminuant ainsi la sensibilité à la ciprofloxacine [4]. L'accumulation de différents mécanismes de résistance et/ou gènes plasmidiques conduit à une souche de sensibilité intermédiaire ou résistante. Cependant, l'existence de premiers niveaux de résistance doit être recherchée, soit par la mesure des CMI, soit par la détection d'une résistance à l'acide nalidixique pour les entérobactéries ou d'une résistance à la norfloxacine pour les pneumocoques, afin d'avertir le clinicien du risque de bactéricidie diminuée [5–7].

Résistance croisée, flores commensales

Une notion très importante à intégrer pour les FQ repose sur le fait que la résistance est un phénomène de classe: quelle que soit la FQ utilisée, la résistance touchera la classe

entière. Ainsi, la survenue de mutations engendrées par des prescriptions antérieures de FQ entraîne une diminution d'activité de l'ensemble de la classe et augmente le risque de sélectionner des bactéries encore plus résistantes pouvant conduire à des échecs thérapeutiques en cas de traitement ultérieur par une FQ. En pratique, toute prise de FQ antérieure expose un patient à un risque individuel plus élevé d'être infecté par des bactéries résistantes aux FQ. L'explication principale repose sur l'impact de la prescription de FQ sur les flores commensales. En effet, l'émergence de la résistance aux FQ au sein des foyers infectieux est un événement possible mais rare, essentiellement en raison du nombre limité de bactéries présentes. À l'inverse, au cours de tout traitement par FQ, quelle que soit la raison, les bactéries des flores commensales y seront exposées, accumulant des résistances au cours du temps, du fait du mécanisme décrit ci-dessus en « marches d'escalier ». Cela explique que des taux élevés de résistance aux FQ ont été retrouvés dans les flores commensales de patients lors de leur admission à l'hôpital [8]. Notre équipe a montré qu'un traitement de deux semaines par ciprofloxacine donné à des volontaires sains suffisait pour sélectionner des souches FQ-résistantes dans les flores oropharyngées et digestives chez un tiers d'entre eux [9]. Les souches commensales peuvent soit devenir pathogènes par translocation, soit transférer leurs mécanismes de résistance à des souches pathogènes, dont l'exemple le plus frappant est celui des streptocoques de la flore orale qui constituent un réservoir de résistance pour les pneumocoques par transfert de gènes de résistance [10], soit enfin participer à la dissémination interindividuelle de la résistance. L'impact d'un traitement par FQ sur les flores commensales est donc probablement majeur : à chaque prescription de FQ, le clinicien doit donc avoir à l'esprit l'impact de ce traitement sur les flores.

Épidémiologie

L'utilisation des FQ est en augmentation constante depuis leur première mise sur le marché dans les années 1980 (péfloxacin, ofloxacine, ciprofloxacine), et a connu, particulièrement aux États-Unis, un accroissement important lors de la mise sur le marché des molécules actives sur le pneumocoque (lévofloxacine en 1998 et moxifloxacine en 2001) puisque les prescriptions de FQ y ont été multipliées par trois entre 1995 et 2002. L'augmentation de la prescription de FQ a été corrélée à une augmentation importante de la résistance aux FQ de façon mondiale [11,12].

Entérobactéries

La prévalence de souches d'entérobactéries résistantes aux FQ dans les prélèvements cliniques a atteint des chiffres inquiétants. Ainsi, en Espagne, la prévalence de souches cliniques résistantes d'*Escherichia coli* approche les 25% et ont atteint 45% à Hong Kong. Des données récentes d'une étude prospective multicentrique en 2005 dans 15 hôpitaux français chez 1042 adultes atteints de bactériémies à *E. coli* font état d'une prévalence de résistance aux FQ de 18% pour les infections nosocomiales et de 10% pour les infections communautaires [13]. Les chiffres fournis par l'Observatoire national de l'épidémiologie et de la résistance bactérienne

aux antibiotiques (ONERBA), sur les souches d'infections urinaires, font état en 2005, d'une prévalence en ville de 5,5% de résistance à la ciprofloxacine (10,3% à l'acide nalidixique) et de 14,9% pour les souches hospitalières (20,9% à l'acide nalidixique). Depuis 1996, la résistance n'a fait que croître : concernant les souches responsables de septicémie, 12% sont résistantes à la ciprofloxacine en 2007 contre 4% en 1996 (ONERBA). La co-résistance aux β -lactamines est un facteur important à prendre en compte : dans cette même enquête, 97% des *E. coli* sensibles à l'amoxicilline étaient sensibles à la ciprofloxacine, contre seulement 76% pour les *E. coli* intermédiaires ou résistants à l'amoxicilline. Pour les infections urinaires communautaires, un facteur de risque majeur de résistance aux FQ chez *E. coli* est le fait d'avoir consommé des quinolones dans les six derniers mois. En effet, dans les infections urinaires, le taux de résistance passe de 3% en l'absence de prise de FQ à 22% en cas d'exposition préalable.

La majorité des entérobactéries porteuses de β -lactamase à spectre élargi (BLSE) sont également résistantes aux quinolones, quelle que soit l'espèce. Ainsi, seuls 28% des *E. coli* BLSE en 2008 étaient sensibles à la ciprofloxacine contre 40% en 2001. La dissémination de clones d'*E. coli* porteurs de CTX-M en ville comme à l'hôpital à laquelle nous assistons actuellement, n'a pas modifié la problématique de la résistance aux FQ de ces souches, mais l'augmentation importante de la diffusion de ces clones est à surveiller.

Pneumocoque

Les souches de pneumocoque résistantes aux nouvelles FQ actives sur le pneumocoque est heureusement encore bas dans le monde (entre 1 et 7%), à l'exception de Hong Kong où elle a dépassé les 17%. En France, 2,3% des souches étudiées au Centre de référence des pneumocoques avaient acquis au moins un mécanisme de résistance aux FQ en 2007.

Staphylocoques

En France, actuellement, le taux de *Staphylococcus aureus* de ville sensibles à la méticilline (SASM) et résistants aux FQ reste bas (< 5%). À l'inverse, une grande majorité des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont résistants aux FQ (91% en 2008, ONERBA), qui ne peuvent donc pas constituer un traitement alternatif aux β -lactamines. Il a, par ailleurs, été bien démontré que la consommation de FQ était un facteur indépendant d'acquisition de SARM [12], et que la diminution de leur consommation dans un établissement s'accompagnait d'une diminution du nombre de SARM [14].

Pseudomonas aeruginosa

La résistance à la ciprofloxacine chez les souches hospitalières de bactériémies dues à *P. aeruginosa* atteint de 22 à 35% selon les cohortes en France en 2007 (données ONERBA) et plus de 30% pour tous les prélèvements confondus (réseau Azay, réseau de surveillance des infections [REUSSIR]). Cependant, la tendance depuis 1999 est à l'amélioration de la situation puisque la sensibilité de *P. aeruginosa* à

la ciprofloxacine dans les bactériémies est passée de 54 à 65 % (Comité de lutte contre les infections nosocomiales, Paris-Nord) et de 66,6 à 69,6 % pour tous prélèvements confondus (réseau Azay, REUSSIR). Néanmoins, ces taux de résistance contre-indiquent l'usage de la ciprofloxacine en traitement empirique d'une infection suspectée à *P. aeruginosa*.

Legionella pneumophila

À notre connaissance, et en dehors de souches fabriquées au laboratoire, seules de très rares souches de *L. pneumophila* résistantes aux FQ ont été rapportées dans le monde. Le problème de la résistance aux FQ ne se pose donc pas pour l'instant en France pour le traitement des légionelloses.

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des fluoroquinolones

C'est chez les malades les plus sévères que l'optimisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques revêt le plus d'importance, et c'est souvent dans ces populations que les études cliniques ont été réalisées. Les patients de réanimation posent des problèmes particuliers : en termes pharmacocinétiques, ils sont à risque de concentrations sériques et tissulaires basses et de variabilité importante, nécessitant des ajustements posologiques et des dosages d'antibiotiques ; en termes pharmacodynamiques, les patients sont à risque accru d'infections à germe de sensibilité diminuée.

Diffusion sérique et tissulaire des fluoroquinolones

Les FQ sont caractérisées par une excellente biodisponibilité orale et une très bonne diffusion tissulaire. La fixation protéique est faible, le volume de distribution supérieur au litre par kilogramme. Les valeurs d'aires sous la courbe pour les posologies habituelles des différentes FQ (ciprofloxacine 500 mg \times 2/j, lévofloxacine 500 \times 1/j, ofloxacine 200 mg \times 2/j, moxifloxacine 400 \times 1/j) sont relativement proches et de l'ordre de 41 à 48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ par heure. La demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine, de l'ofloxacine et de la lévofloxacine est de cinq à sept heures alors que la moxifloxacine a une demi-vie d'élimination de 12 heures permettant une dose unique journalière. L'ofloxacine et la lévofloxacine s'éliminent par voie urinaire et nécessitent une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, alors que la moxifloxacine et la ciprofloxacine sont métabolisées en grande partie par le foie, et ne nécessitent donc pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, sauf si elle est terminale, mais doivent être maniés avec précaution chez l'insuffisant hépatique (Dictionnaire Vidal 2009) [10].

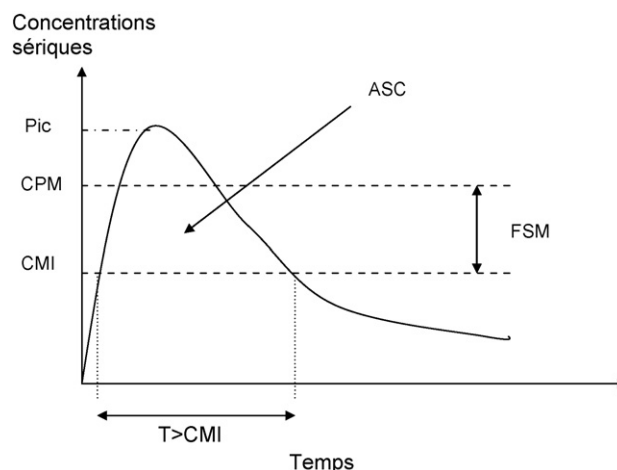


Figure 1 Représentation schématique des différents paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique après une dose unique d'antibiotiques per os. FSM : fenêtre de sélection des mutants ; ASC : aire sous la courbe ; CPM : concentration prévenant les mutants ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; T > CMI : temps pendant lequel la concentration sérique de l'antibiotique est au-dessus de la CMI.

Apport des paramètres PK/PD des différentes molécules pour prédire l'efficacité clinique et microbiologique

Les paramètres PK/PD déterminant l'efficacité des FQ in vivo qui ont été constamment retrouvés dans les modèles expérimentaux sont les rapports Aire sous la courbe/concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) et pic/CMI, en sachant que ces rapports sont par définition très interdépendants (Fig. 1) [16,17]. Plusieurs études cliniques sont venues conforter les résultats obtenus chez l'animal (Tableau 1) [17–20]. En particulier, le travail de Forrest et al. regroupe plusieurs essais de phase III concernant 74 patients de réanimation (essentiellement atteints de pneumopathies nosocomiales à bacilles Gram négatif) traités, entre autre, par la ciprofloxacine avec différentes posologies et rythmes d'administration (de 200 mg toutes les 12 heures, à 400 mg toutes les huit heures) [20]. Des prélèvements bactériologiques et des dosages sériques de ciprofloxacine ont permis de quantifier avec précision le délai d'éradication et les valeurs des paramètres PK/PD [20]. Cette étude confirme, d'une part, le caractère prédictif du rapport ASC/CMI en termes d'efficacité clinique et microbiologique et, d'autre part, met en évidence une différence significative en termes de délai d'éradication bactérienne entre les patients ayant une ASC/CMI inférieure à 125 (délai d'éradication de 32 jours), de 125 à 250 (délai de 6,6 jours) ou supérieure à 250 (délai de 1,9 jours) ($p < 0,001$). Au-delà du seuil de $\text{ASC/CMI} = 125$, on observe 82 % de succès clinique et 80 % de succès bactériologique contre 42 et 26 % chez les patients ayant une ASC/CMI inférieure à 125 [20]. Dans les bactériémies à *P. aeruginosa*, un rapport ASC/CMI supérieur à 123 ou un rapport pic/CMI supérieur à 8 permet une guérison bactériologique dans plus de 90 % des cas, alors que seules 50 % de guérisons sont observées en cas de ASC/CMI inférieure [21]. Chez des malades

Tableau 1 Paramètres PK/PD et efficacité des fluoroquinolones, différents travaux.

Auteur	Germes	Gravité	Antibiotique	Seuil PK/PD	Paramètre
Forrest et al., 1993 [20]	Bacilles Gram négatif	Sévère	Ciprofloxacine	ASC > 125	Clinique Bactériologique
Drusano et al., 2004 [16]	Divers	Moyenne	Lévofloxacine	ASC > 87	Bactériologique
Preston et al., 1998 [17]	Divers	Modérée	Lévofloxacine	Pic/CMI > 12,2	Clinique Bactériologique
Ambrose et al., 2001 [18]	Pneumocoque	Modérée	Lévofloxacine, gatifloxacine	ASC > 42–44	Bactériologique
Zelenitsky et al., 2003 [21]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (bactériémies)	Sévère	Ciprofloxacine	ASC/CMI > 123 ou pic/CMI > 8	Clinique

moins sévères les seuils d'ASC/CMI moins élevés ont été efficaces, de l'ordre de 48 à 87 pour le pneumocoque ou autres pathogènes respiratoires [17–19]. Pour une même infection, le rapport ASC/CMI nécessaire pour obtenir une guérison clinique peut donc varier de 48 à 125 selon la gravité du patient.

Apport des paramètres PK/PD pour prédire la survenue de résistance

Plusieurs travaux cliniques ont montré l'importance d'obtenir des rapports ASC/CMI suffisants pour prévenir l'émergence de mutants résistants aux FQ. Dans le travail de Thomas et al., incluant des patients atteints d'infections respiratoires basses nosocomiales, une valeur d'ASC/CMI inférieure à 100 était un paramètre prédictif du développement d'une résistance au cours du traitement par ciprofloxacine en monothérapie [22]. En effet, en cas de ASC/CMI supérieur à 100, il y avait 9 % d'émergence de résistance versus 86 % en cas de rapport ASC/CMI supérieur à 100 [22]. Cette étude rétrospective a ses limites, mais ces résultats ont été également retrouvés chez des patients atteints de pneumopathies nosocomiales à *P. aeruginosa* traités par ciprofloxacine (200 mg toutes les 12 heures), où il apparaît que des rapports ASC/CMI supérieurs à 100 sont associés à une moindre émergence de résistance [23].

Place des fluoroquinolones en réanimation

Traitement empirique

Les données épidémiologiques résumées ci-dessus permettent d'affirmer qu'un traitement empirique par une FQ dans le contexte de la réanimation n'a plus sa place aujourd'hui. La seule exception reste le traitement des pneumopathies communautaires sévères où les FQ actives sur le pneumocoque sont recommandées en association avec une céphalosporine de troisième génération au même titre que les macrolides intraveineux (conférence de consensus infections respiratoires basses, 2006). En dehors d'un tableau clinique évocateur de légionellose grave, l'utilisation de l'association β -lactamine–macrolide

nous paraît plus adaptée dans cette indication pour des raisons essentiellement écologiques.

Traitement d'infections documentées

Les différents travaux cités, ci-dessus, suggèrent qu'il est important, tant en termes d'efficacité que de prévention de l'émergence de mutants résistants, d'optimiser le rapport ASC/CMI lors d'un traitement par une FQ. Des rapports ASC/CMI supérieurs à 100 peuvent être difficiles à obtenir pour des souches qui ne sont pas parfaitement sensibles. Ainsi, pour un pneumocoque avec une CMI à la lévofloxacine à 1 μ g/ml (« sensible » d'après l'EUCAST, mais ayant déjà acquis au moins un premier niveau de résistance aux quinolones), un traitement standard par lévofloxacine per os nécessiterait des doses de 500 mg \times 2/j pour obtenir un ASC/CMI à 96, une dose de 400 mg/j de moxifloxacine étant suffisante pour obtenir un ASC/CMI à 190 [15]. De façon générale, les paramètres PK/PD de la moxifloxacine sont plus favorables que ceux de la lévofloxacine pour le traitement des infections pulmonaires à *Streptococcus pneumoniae*.

En cas d'infections sévères, comme des bactériémies à *P. aeruginosa* rapportées par Zelenitsky et al., pour des CMI à la ciprofloxacine à 1 (concentration critique de l'EUCAST), seuls 27 % des patients guériraient avec une dose standard de ciprofloxacine (400 mg \times 2/j en intraveineux), 40 % avec une dose plus élevée de 400 mg \times 3/j en intraveineux : il faudrait donc donner 1800 mg/j de ciprofloxacine, c'est-à-dire au-delà des doses recommandées chez l'homme, pour obtenir 72 % de guérison clinique [21]. La même situation existe pour les autres bacilles à Gram négatif : lorsqu'on considère des souches ayant des CMI « intermédiaires », voire même sensibles selon l'EUCAST, mais ayant déjà acquis des premiers niveaux de résistance aux FQ, il apparaît que l'on peut se retrouver dans l'impossibilité d'atteindre des rapports ASC/CMI supérieurs à 100 sans dépasser les seuils de toxicité. Ainsi, par exemple, pour une souche de *E. coli* ayant une CMI à l'ofloxacine à 1 (« intermédiaire »), une posologie théorique de 300 mg \times 3/j serait nécessaire pour obtenir un rapport ASC/CMI supérieur à 50, et il est impossible d'obtenir un rapport ASC/CMI supérieur à 100 sans être toxique [15].

Il apparaît donc essentiel d'identifier les souches ayant des premiers niveaux de résistance aux FQ qui restent pourtant sensibles *in vitro*, comme en témoigne la résistance à l'acide nalidixique pour les entérobactéries ou bien un phénotype évoquant une mutation dans *parC* pour les pneumocoques (dépisté par la mesure de la sensibilité à la norfloxacine). La mesure des CMI peut être indispensable en cas de doute ou pour les *P. aeruginosa*. Dans ce dernier cas, il a été montré que les souches ayant une mutation dans *parC* avaient une concentration prévenant les mutants (CPM) plus élevée que les souches sauvages et un risque supplémentaire de sélection secondaire de mutants résistants. Étant donné que les CPM ne peuvent être mesurées en routine, la détection de premiers niveaux de résistance par des tests phénotypiques est importante pour éviter l'émergence secondaire de mutants [5]. Ainsi, les posologies recommandées initialement de lévofloxacine (500 mg/j) ont conduit à des échecs cliniques et l'apparition de souches résistantes chez des patients traités pour une pneumopathie à *S. pneumoniae*, ayant initialement des souches sensibles ou intermédiaires mais comportant déjà un premier niveau de résistance à la lévofloxacine (CMI à la lévofloxacine de 1–4 µg/ml) [24]. Ces observations ont conduit à recommander de doubler la dose de lévofloxacine dans le traitement des pneumopathies communautaires à 500 mg × 2/j. Il faut également prendre en compte les facteurs liés à la gravité de l'infection et exiger un rapport ASC/CMI plus élevé chez les patients les plus graves [19,20]. De plus, chez les patients de réanimation, le volume de distribution étant plus élevé, le risque de sous-dosage des quinolones est encore accru. En pratique, il peut donc être impossible d'atteindre des taux d'ASC/CMI suffisants pour atteindre une efficacité maximale tout en prévenant l'émergence de mutants résistants.

Dans le traitement des légionelloses graves, l'utilisation des quinolones plutôt que les macrolides repose sur des données *in vitro* [25] et chez l'animal [26]. Des travaux cliniques observationnels ont comparé l'efficacité de macrolides (mais pas l'azithromycine) et des FQ (essentiellement la lévofloxacine) chez des patients atteints de légionellose : une tendance à la supériorité de réponse clinique en faveur des quinolones en ce qui concerne la défervescence thermique, le risque de complications et la durée d'hospitalisation, a conduit aux recommandations actuelles d'utilisation des FQ dans les formes graves de légionelloses [27–29]. Aucune étude randomisée n'est disponible à ce jour.

Conclusion

Les FQ gardent une place importante en réanimation dans le traitement d'infections sévères documentées, mais la connaissance des paramètres PK/PD des antibiotiques utilisés en particulier dans le contexte de la réanimation est essentielle pour éviter des échecs thérapeutiques et limiter les conséquences écologiques. En pratique, la mesure de la CMI de la souche ou au minimum la détection de premiers niveaux de résistance par des techniques phénotypiques simples est indispensable. Les dosages sériques d'antibiotiques peuvent également être utiles mais les concentrations sériques ne sont pas toujours représentatives des concentrations tissulaires, en particulier chez des

patients aux volumes de distribution souvent très perturbés. L'association à d'autres classes d'antibiotiques ou un changement de classe s'impose parfois pour des raisons cliniques mais aussi écologiques.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1–12.
- [2] Cesaro A, Bettoni RR, Lascols C, Merens A, Soussy CJ, Cambau E. Low selection of topoisomerase mutants from strains of *Escherichia coli* harbouring plasmid-borne qnr genes. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1007–15.
- [3] Martinez-Martinez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodriguez-Martinez J, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:685–711.
- [4] Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006;12:83–8.
- [5] Croisier D, Chavanet P, Lequeu C, et al. Efficacy and pharmacodynamics of simulated human-like treatment with levofloxacin on experimental pneumonia induced with penicillin-resistant pneumococci with various susceptibilities to fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:349–60.
- [6] Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L, Groupe des observatoires de la résistance du pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:572–9.
- [7] Allou N, Cambau E, Massias L, et al. Impact of low-level resistance to fluoroquinolones due to *qnrA1* and *qnrS1* genes or a *gyrA* mutation on ciprofloxacin bactericidal activity in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4292–7.
- [8] de Lastours V, Chau F, Tubach F, Pasquet B, Ruppé E, Fantin B. Risk factors of fluoroquinolone-resistant bacteria differ among commensal flora from patients at admission. *ICAAC*; 2008.
- [9] Fantin B, Duval X, Massias L, Alavoine L, Chau F, Retout S, et al. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis* 2009;200:390–8.
- [10] Janoir C, Podglajen I, Kitzis MD, Poyart C, Gutmann L. In vitro exchange of fluoroquinolone resistance determinants between *Streptococcus pneumoniae* and viridans streptococci and genomic organization of the *parE-parC* region in *S. mitis*. *J Infect Dis* 1999;180:555–8.
- [11] Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE, Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233–9.
- [12] Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RW, Ng TK, Tsang DN, et al. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995–2001. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1250–7.
- [13] Lefort A, Panhard X, Clermont O, Mentré F, Fantin B, et al. Predictive factors of severity of bacteraemia due to *Escherichia coli*. In: Program and Abstracts. San Francisco: ICAAC; 2009.
- [14] Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized

- patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006;42:778–84.
- [15] Fantin B. Blood and respiratory diffusion of antibiotics. A critical analysis of predictive parameters for clinical effectiveness. *Med Mal Infect* 2006;36:599–613.
- [16] Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:483–90.
- [17] Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998;279:125–9.
- [18] Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2793–7.
- [19] Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004;189:1590–7.
- [20] Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.
- [21] Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:668–74.
- [22] Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521–7.
- [23] Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentag JJ. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch Intern Med* 1989;149:2269–73.
- [24] Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747–50.
- [25] Havlicek D, Saravolatz L, Pohlod D. Effect of quinolones and other antimicrobial agents on cell-associated *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1529–34.
- [26] Dourmon E, Rajagopalan P, Vilde JL, Pocidalo JJ. Efficacy of pefloxacin in comparison with erythromycin in the treatment of experimental guinea pig legionellosis. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(Suppl. B):41–8.
- [27] Blazquez-Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Francés L, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaire's disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005;40:800–6.
- [28] Sabria M, Pedro-Botet ML, Goñiz J, et al. Fluoroquinolones versus macrolides in the treatment of Legionnaire's disease. *Chest* 2005;128:1401–5.
- [29] Pedro-Botet L, Yu VL. Legionella: macrolides or quinolones? *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl. 3):25–30.