

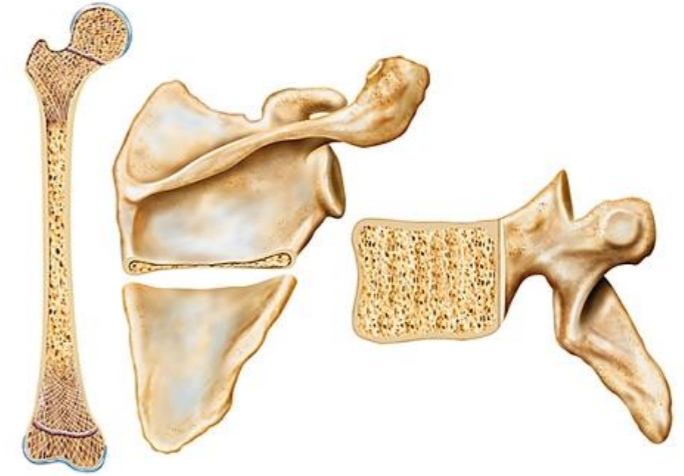
# Entérocoques et fluoroquinolones

---

On fait le match...

N. Tissot & B. Bailly  
DESC Maladies infectieuses et  
tropicales  
CHRU J. Minjoz Besançon





En vraie vie : étude de 2 situations

**Infections ostéo-articulaires**

**Infections urinaires**



## Epidémiologie des infections urinaires à entérocoque

	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

# Epidémiologie des infections ostéo-articulaires à entérocoque

- IOA sur matériel: compliquent 0,5-3% des arthroplasties

=> 3-10% sont à entérocoques: 80-90% *faecalis*/5-15% *faecium*

- infections polymicrobiennes +++**

**+ SA ; SCN ; BGN ...**

Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study

E. Tornero, E. Senneville, G. Euba, S. Petersdorf, D. Rodriguez-Pardo, B. Lakatos, M.C. Ferrari, M. Pílares, A. Bahamonde, R. Trebse, N. Benito, L. Sorli, M.D. del Toro, J.M. Baraiaetxaburu, A. Ramos, M. Riera, A. Jover-Sáenz, J. Palomino, J. Ariza, A. Soriano on behalf of the European Society Group of Infections on Artificial Implants (ESGIAI)

	Entérocoque : n=34 (%)	Streptocoque : n=64 (%)	p
Prélèvements monomicrobiens / polymicrobiens	11 / 23 (32,3 / 67,6)	51 / 13 (79,7 / 20,3)	<0,0001

Characteristics	Remission n = 100	Failure n = 78	p value
Polymicrobial infection	48 (48)	51 (65)	0.04

Lidgren and al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003  
Sia IG and al. Infect Dis Clin Northampton 2005  
Steckelberg JM and al. American Society of Microbiology 2000

H.Dutronc and al. Poster JIN 2016

Aaron J.Tande and al. Clin M Reviews 2014

## Ce qui est recommandé en France dans les infections urinaires

- Recommandation IUAS 2015:
  - Cystite / prostatite/ pyélonéphrite à entérocoque:
    - Amoxicilline si sensible
    - Glycopeptides
    - Linézolide
- Recommandation française IUs communautaires:
  - “Treatment of enterococcal UTI and UTI caused by other uncommon microbial species cannot be standardized in light of the available scientific literature data”

Pas de place  
pour les FQ  
dans les IU à  
entérocoque



ELSEVIER



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

EM|consulte

[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

Médecine et  
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

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


# 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 ▼

Clinical  
Infectious  
Diseases



Volume 50, Issue 12

15 June 2010

Lévofloxacin en alternative dans les prostatites à entérocoque proposée aux USA

=> mais pas de référence bibliographique

Type of bacterial prostatitis, usual microbial etiology	Primary empirical regimen	Alternative agents	Other considerations
Acute			
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>a</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

# Recommandations traitement des IOA sur matériel à entérocoques CID 2013

**Table 2. Intravenous or Highly Bioavailable Oral Antimicrobial Treatment of Common Microorganisms Causing Prosthetic Joint Infection (B-III Unless Otherwise Stated in Text)**

Microorganism	Preferred Treatment <sup>a</sup>	Alternative Treatment <sup>a</sup>	Comments
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Nafcillin <sup>b</sup> sodium 1.5–2 g IV q4-6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone <sup>c</sup> 1–2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Staphylococci, oxacillin-resistant	Vancomycin <sup>d</sup> IV 15 mg/kg q12 h	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
<i>Enterococcus</i> spp, penicillin-susceptible	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ampicillin sodium 12 g IV q24 h continuously or in 6 divided doses	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO or IV q12 h	4–6 wk. Aminoglycoside optional  Vancomycin should be used only in case of penicillin allergy
<i>Enterococcus</i> spp, penicillin-resistant	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	Linezolid 600 mg PO or IV q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h	4–6 wk. Addition of aminoglycoside optional
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime 2 g IV q12 h or Meropenem <sup>e</sup> 1 g IV q8 h	Ciprofloxacin 750 mg PO bid or 400 mg IV q12 h or Ceftazidime 2 g IV q8 h	4–6 wk Addition of aminoglycoside optional Use of 2 active drugs could be considered based on clinical circumstance of patient. If aminoglycoside in spacer, and organism aminoglycoside susceptible than double coverage being provided with recommended IV or oral monotherapy
<i>Enterobacter</i> spp	Cefepime 2 g IV q12 h or Meropenem 1 g IV q24 h	Ciprofloxacin 750 mg PO or 400 mg IV q12 h	4–6 wk.

led from <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/56/1/e1/415705> by guest on 10 October 2018

## Recommandations HAS Mars 2014

**AE**

Pour les cas particuliers :

- allergie ou intolérance aux antibiotiques ;
- résistances bactériennes ;
- infection polymicrobienne ;
- pathogène non abordé dans cette recommandation ;
- tout autre problème lié au terrain (obésité morbide) ou aux conditions de prise en charge,

l'infectiologue décidera si un avis doit être demandé à un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant) (cf. annexe 2).

### Aucune mention du cas d'infection à enterocoque

SPILF 2007 IOA sur matériel: Amoxicilline ou Vancomycine +/- aminoside

SPILF 2007 Spondylodiscite: Amoxicilline ou Vancomycine +/- aminoside

SEIMC Espagne 2017 IOA sur matériel: Ampicilline ou Vancomycine +/- aminoside



Non reconnues dans les recommandations, pourquoi vouloir pourtant les utiliser?

Pénétration Amoxicilline dans la prostate

Management Vancomycine dans l'os

Relai PO

Si Staphylocoque associé

Longue durée d'antibiothérapie

Durée >28j Linezolid?

Allergie aux pénicillines

Données de microbiologie

## Ce qui est recommandé par le CASFM 2018

- Dépistage des résistances en testant la norfloxacine.
- Break point uniquement pour la lévofloxacine.

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Lévofloxacine</b> (cystites non compliquées et prostatites)	4	4	5	15 <sup>A</sup>	15 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacine</b>	-	-		-	-	
<b>Acide nalidixique</b> (dépistage)	NA	NA		NA	NA	
<b>Norfloxacine</b>	NA	NA	10	12 <sup>B</sup>	12 <sup>B</sup>	B. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, chaque fluoroquinolone doit être testée individuellement.
<b>Ofloxacine</b>	-	-		-	-	

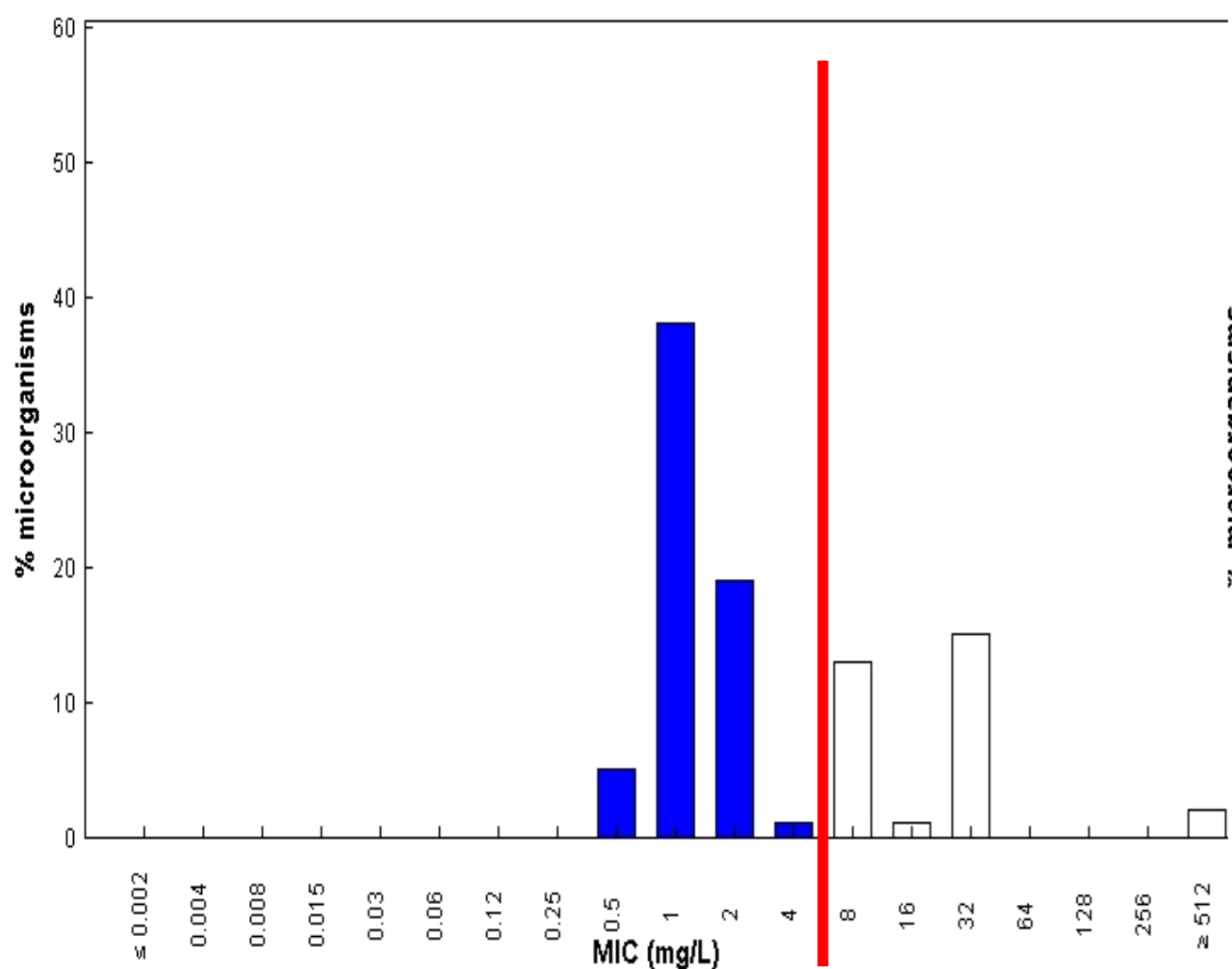
Break point identique cystite « non compliquée »  
et prostatite?

# Lévofloxacine et entérocoque

## Levofloxacin / **Enterococcus faecalis**

International MIC Distribution - Reference Database 2018-09-17

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance.



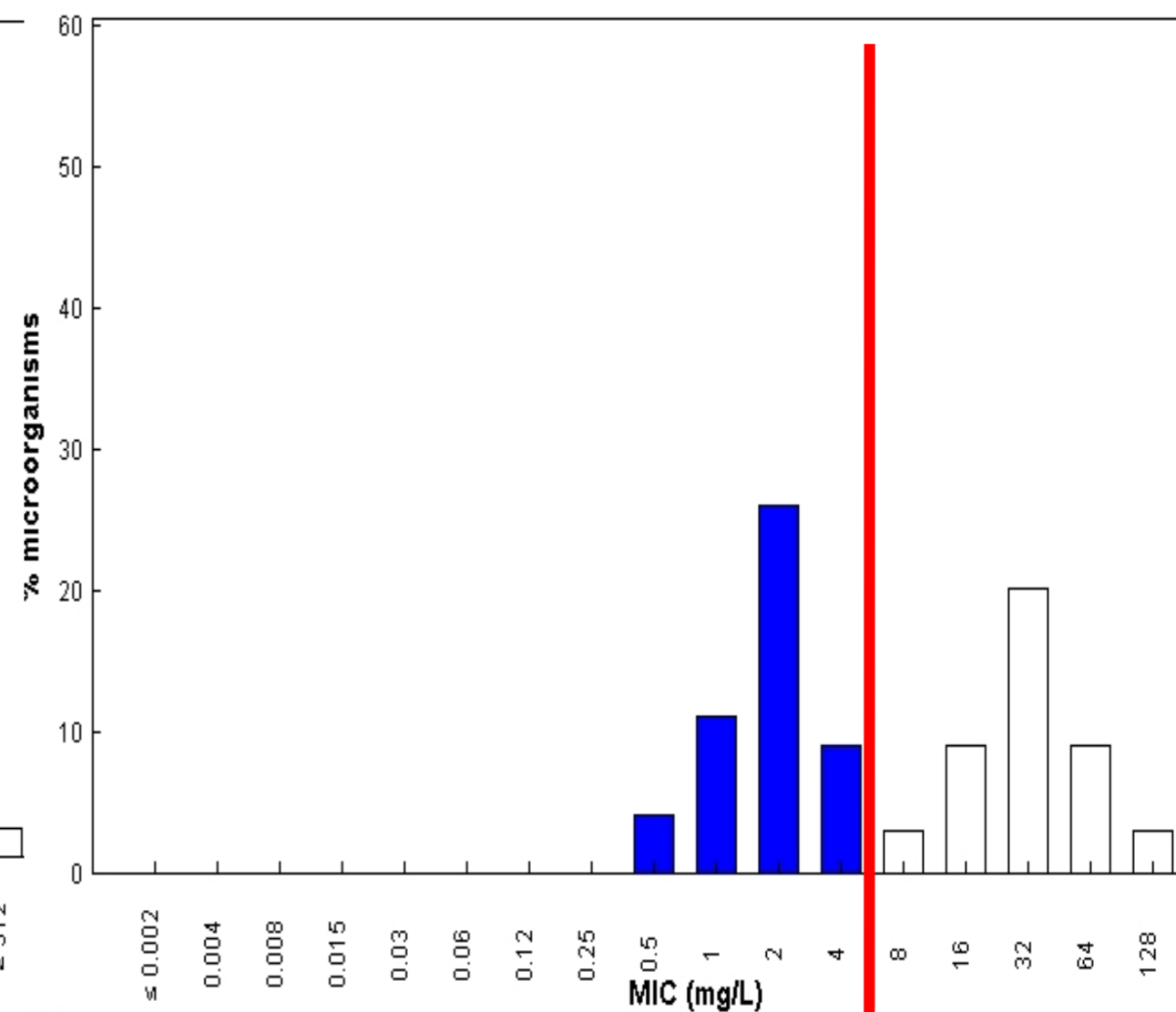
MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

7839 observations (10 data sources)

## Levofloxacin / **Enterococcus faecium**

International MIC Distribution - Reference Database 2018-09-17

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance.



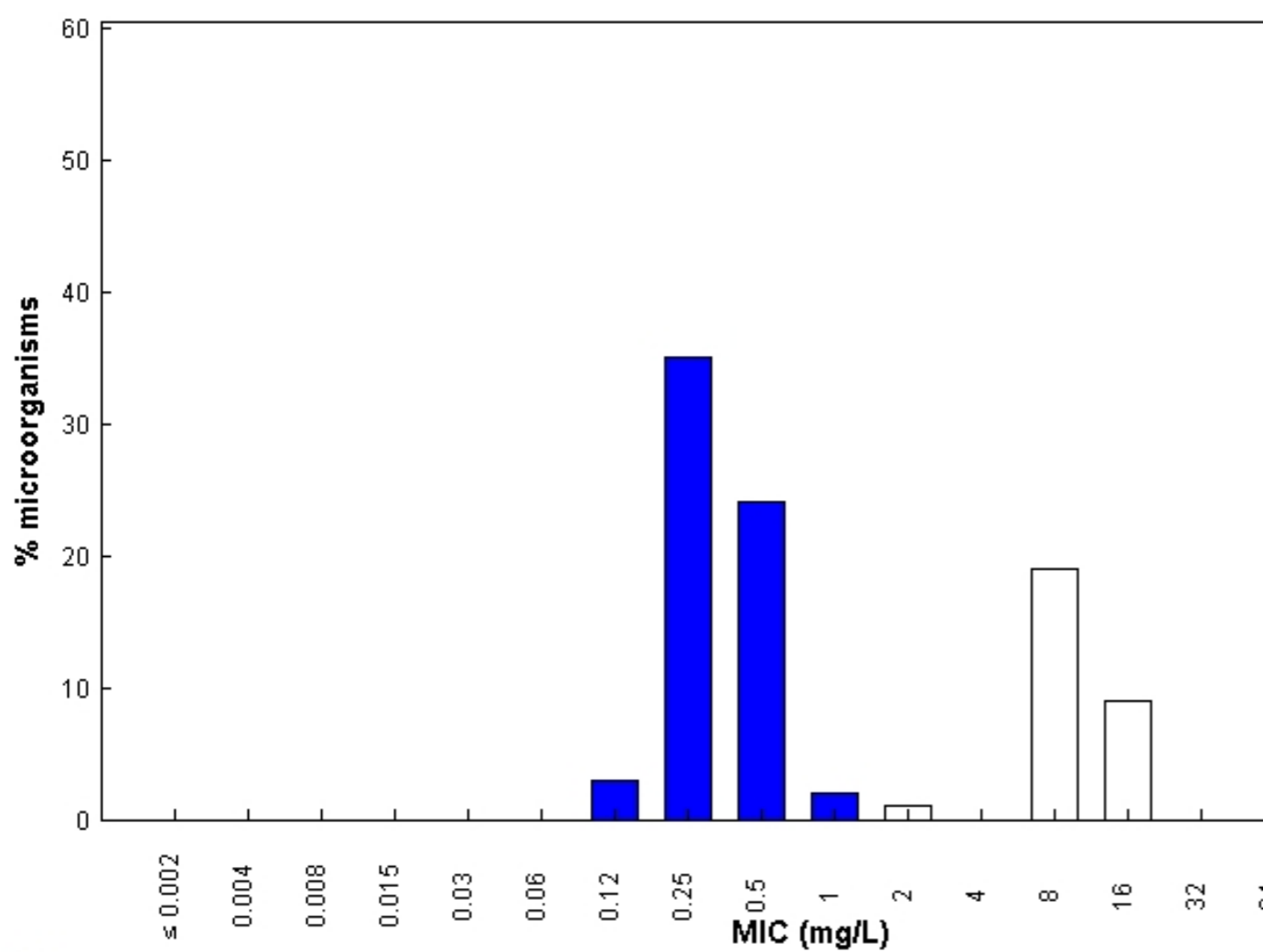
MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

1073 observations (5 data sources)

# Moxifloxacin et Entérocoque

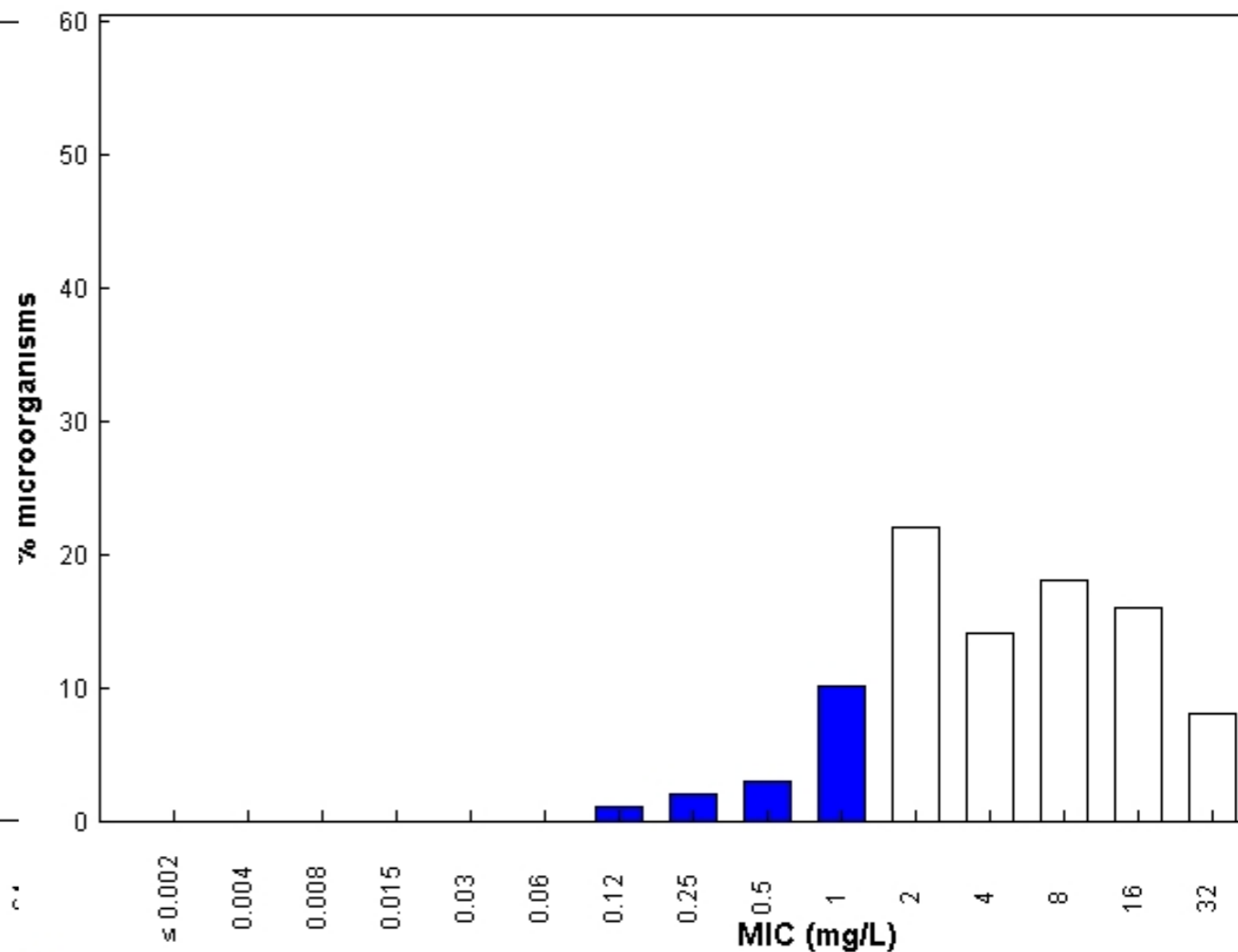
**Moxifloxacin / Enterococcus faecalis**  
International MIC Distribution - Reference Database 2018-09-17

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to



**Moxifloxacin / Enterococcus faecium**  
International MIC Distribution - Reference Database 2018-09-17

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

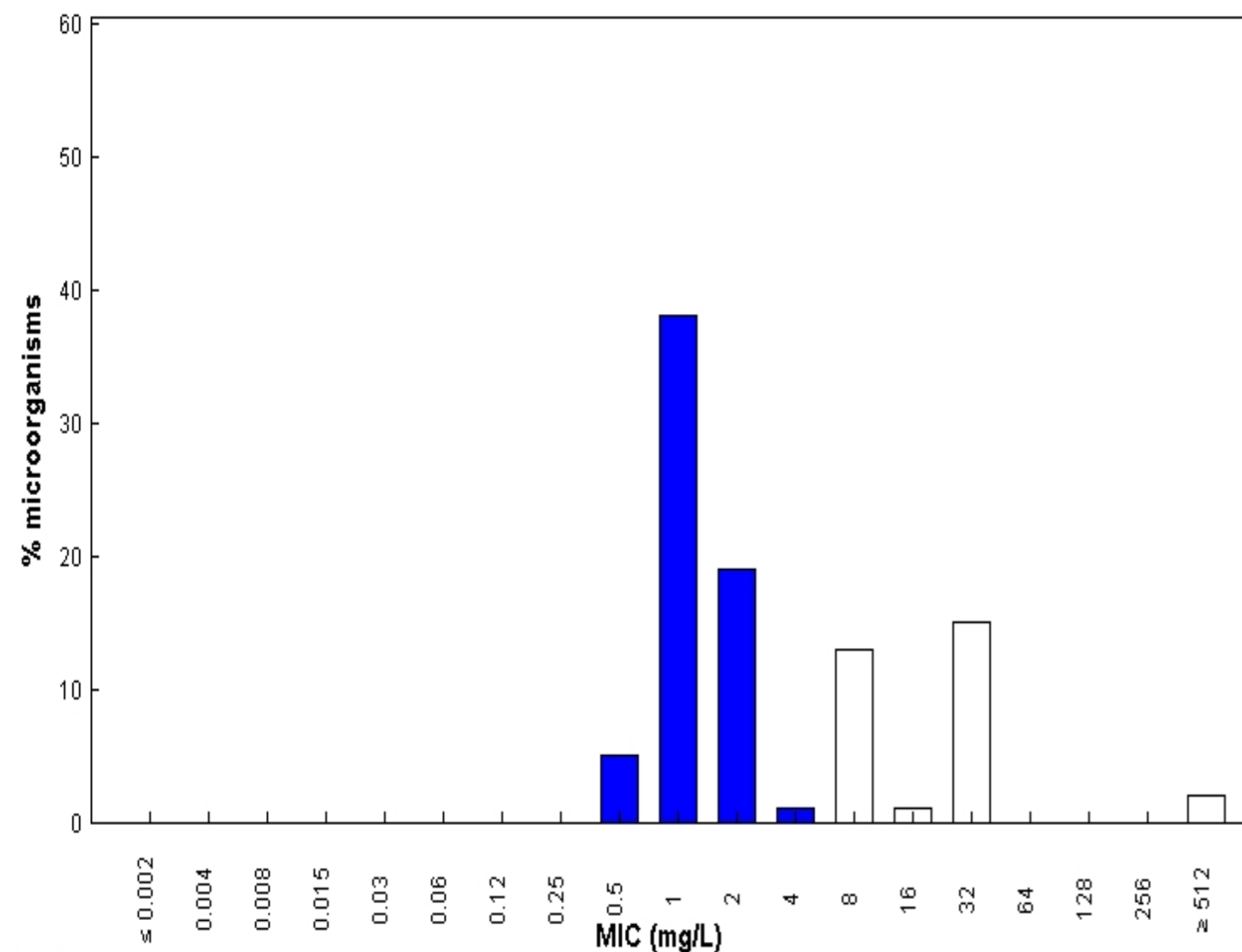
MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L  
6811 observed  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

571 observed

# CMI naturellement plus élevée en comparaison à d'autres espèces...

**Levofloxacin / Enterococcus faecalis**  
International MIC Distribution - Reference Database 2018-09-17

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

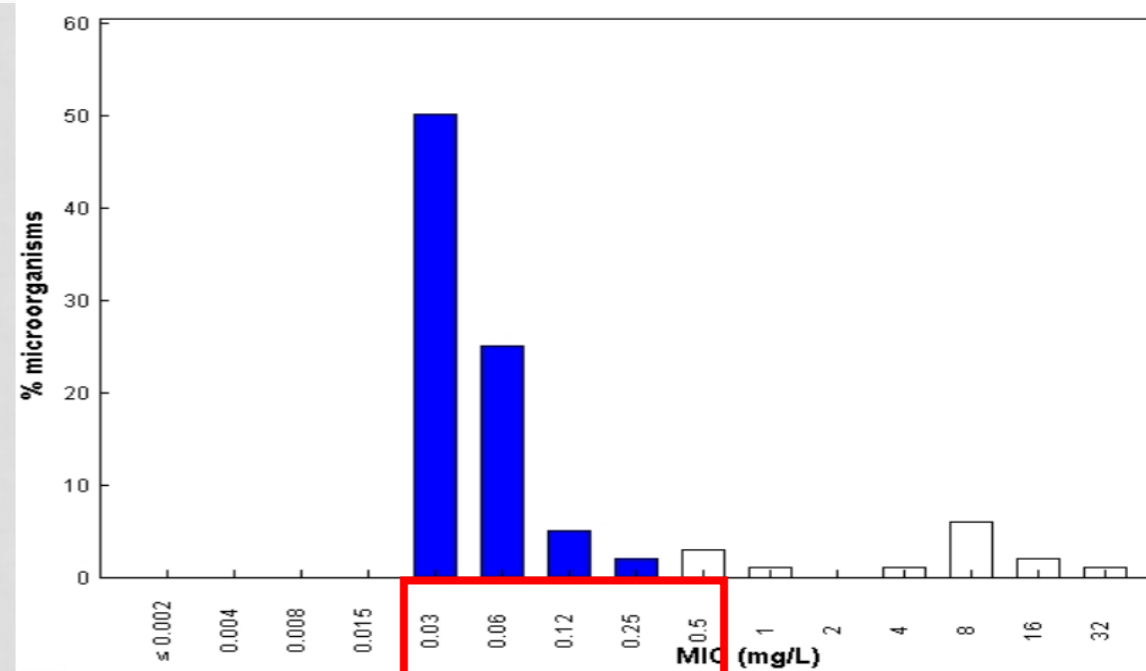


MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

7839 observations (10 data sources)

**Levofloxacin / Escherichia coli**  
International MIC Distribution - Reference Database 2018-10-14

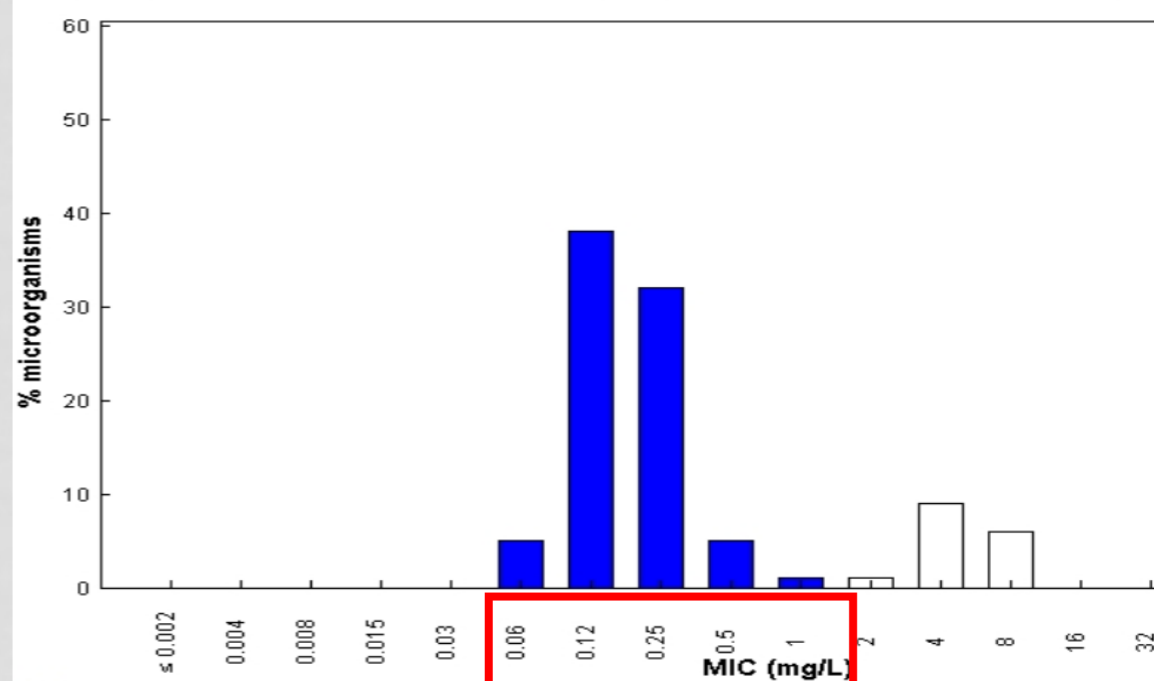
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.25 mg/L

**Levofloxacin / Staphylococcus aureus**  
International MIC Distribution - Reference Database 2018-10-14

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L

# Résistance

- Mutation au niveau de la cible :
  - ParC
  - Gyr A
- Système d'efflux : rôle mineur

## **Topoisomerase mutations and efflux are associated with fluoroquinolone resistance in *Enterococcus faecalis*.**

[Oyamada Y<sup>1</sup>](#), [Ito H](#), [Inoue M](#), [Yamagishi J](#).

[+ Author information](#)

## **Characterization of *emeA*, a *norA* Homolog and Multidrug Resistance Efflux Pump, in *Enterococcus faecalis***

[Brandie M. Jonas,<sup>1,2</sup>](#) [Barbara E. Murray,<sup>1,2,3</sup>](#) and [George M. Weinstock<sup>1,3,\\*</sup>](#)

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

**Tableau XIII – Phénotypes de résistance aux quinolones chez *E. faecalis* [53].**

CMI Cip <sup>a</sup> (mg/L)	CMI Lev <sup>b,d</sup> (mg/L)	CMI Mox <sup>c,d</sup> (mg/L)	Mécanisme(s) de résistance probable(s)
2	1	0,25	Sauvage
4	2	0,5	1 mutation ParC
32-128	16-64	2-32	1 mutation ParC + 1 mutation GyrA ± 1 mutation ParE
128	64	32	1 mutation ParC + 1 mutation GyrA + efflux

<sup>a</sup> Cip, ciprofloxacine.

<sup>b</sup> Lev, lévofloxacine.

<sup>c</sup> Mox, moxifloxacine.

<sup>d</sup> [ ], rendu au clinicien : S, sensible ; I, intermédiaire ; R, résistant.



# Données de pharmacocinétique / pharmacodynamie

- Dans les IU
- Dans les IOA



## Diffusion urinaire des fluoroquinolones

**TABLE 1** Urinary concentrations of selected fluoroquinolones after oral administration<sup>a</sup>

Antibiotic and dose (mg)	Urinary $C_{\max}$ <sup>b</sup> (mg/liter)	Urinary trough concn (mg/liter)
Ciprofloxacin		
500	268 (130–967)	13 (5.1–37)
1,000 <sup>c</sup>	892.52 ± 476.4	32.80 ± 22.01
Levofloxacin		
500	498.89 ± 246.93	112.49 ± 52.5
500	406 (202–1,002)	84 (41–299)

<sup>a</sup> Data are from references 19 and 20 and are mean values ± standard deviations or medians and ranges.

<sup>b</sup>  $C_{\max}$ , maximum concentration.

<sup>c</sup> Ciprofloxacin XR.

## Diffusion urinaire des fluoroquinolones

Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine).

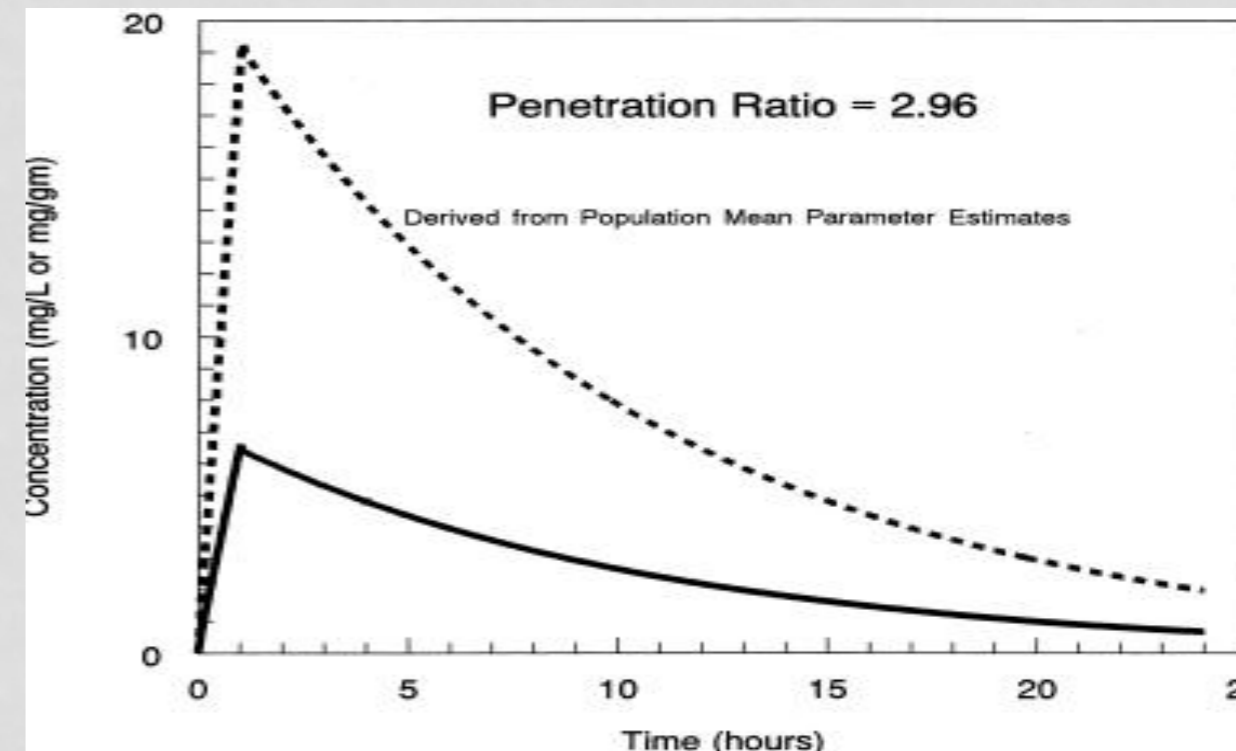
Focus on the good use of systemic fluoroquinolones administered in adults (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin).

Christian Chidiac<sup>1</sup> pour le Groupe de Travail de la SPILF

- Ratio observé C tissulaires/ C plasmatiques :
  - entre 1 et 2 : **parenchyme et le liquide prostatique**, les ganglions mésentériques, **l'os spongieux**
  - ≥ 2 : parenchyme pulmonaire et le film alvéolaire, les sécrétions bronchiques, le **tissu rénal**, dans les organes gynécologiques et dans la sphère ORL ; - susceptible d'être de 5 à ≥ 20 : dans les macrophages, y compris alvéolaires et les polynucléaires sanguins ;

## Diffusion urinaire des fluoroquinolones 2

- Pénétration prostatique **Lévofloxacine**
  - **ratio prostate/sang : 2,9**



### A Population Pharmacokinetic Analysis of the Penetration of the Prostate by Levofloxacin

G. L. Drusano, S. L. Preston, M. Van Guilder, D. North, M. Gombert, M. Oefelein, L. Boccumini, B. Weisinger, M. Corrado, J. Kahn

- Pénétration prostatique **Moxifloxacine**: ratio prostate/sang : 1,6-2

### Serum and prostatic tissue concentrations of moxifloxacin in patients undergoing transurethral resection of the prostate.

Waagenlehner FM<sup>1</sup>, Lunz JC, Kees F, Wieland W, Naber KG.

*Int J Antimicrob Agents*. 2008 Jan;31(1):21-6. Epub 2007 Dec 3.

### Concentrations of moxifloxacin in plasma and urine, and penetration into prostatic fluid and ejaculate, following single oral administration of 400 mg to healthy volunteers.

Waagenlehner FM<sup>1</sup>, Kees F, Weidner W, Waagenlehner C, Naber KG.

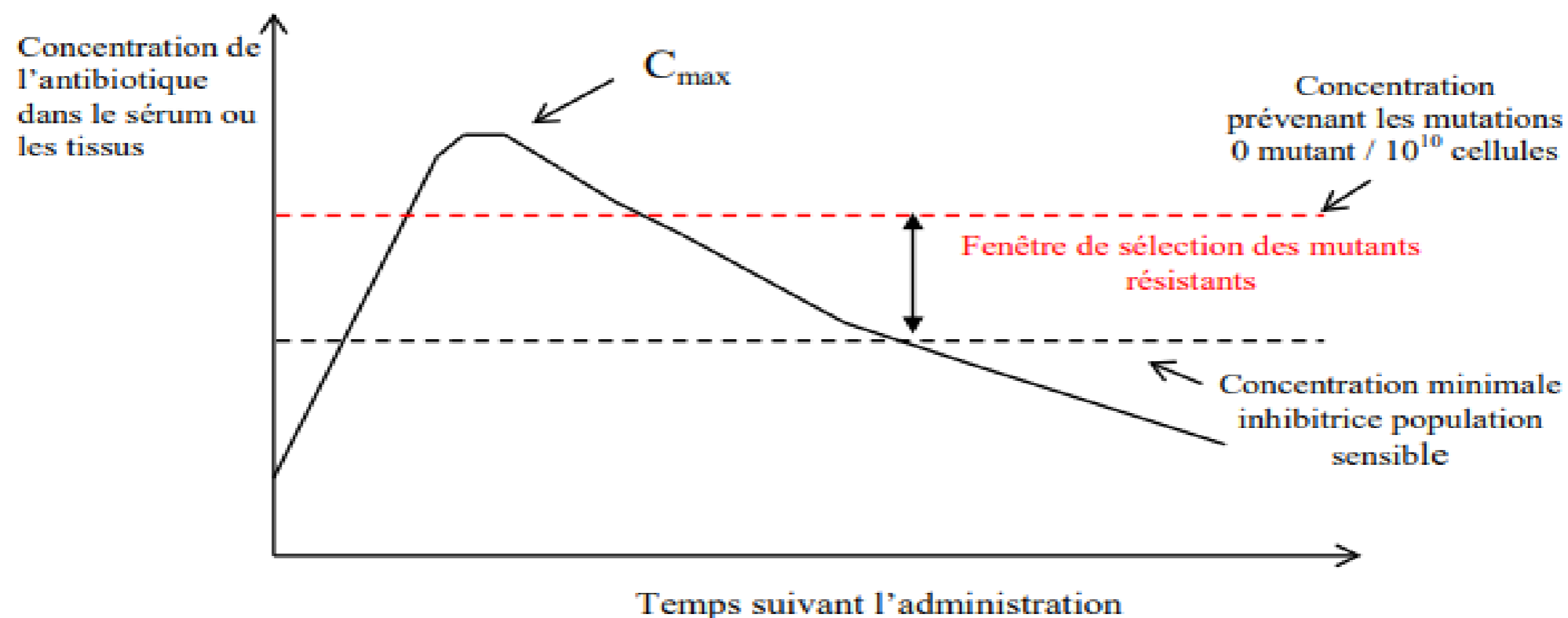
## Diffusion prostatique des antibiotiques

Antibiotique	Ratio prostate/sérum (%)	Compartiment	Référence
amoxicilline	<b>60-75</b>	P	<i>Prostate, 1980</i>
ac. clav.	15/10	P/SP	<i>Prostate, 1980</i>
pipéracilline	5	P	<i>Prostate, 1980</i>
tazobactam	15/2	P/SP	<i>Lorian, 2014</i>
cefoxitine	?	?	?
amikacine	25	P	<i>Lorian, 2014</i>
témocilline	<b>75</b>	P	<i>Acta Clin Belg. 1989</i>
pivmecillinam	<b>50</b>	P	<i>Curr Med Res Opin. 1984</i>
mero/dori-penem	15	P	<i>Int J Antimicrob Ag. 2013</i>
ertapenem	?	?	<i>J Chemother. 2012</i>
triméthoprime	<b>117</b>	P	<i>Lorian, 2014</i>
sulfaméthoxazole	10	P	<i>Lorian, 2014</i>
tigécycline	? <b>Élevé</b> ?	?	?
ciprofloxacine	<b>200</b>	P	<i>Lorian, 2014</i>
fosfomycine	<b>75</b>	P	<i>Clinical Infectious Diseases.2014</i>
nitrofurantoïne	<10	P	<i>Lorian, 2014</i>

# Objectifs PK/PD des fluoroquinolones

Figure 1. Fenêtre de sélection de mutants résistants pour une population bactérienne entre la CMI et la CPM (adapté de Drlica K, Clin Infect Dis 2007 ;44 :681-8) [40]

Figur 1. Window selection of resistant mutants in a bacterial population between MIC and MPC (adapté de Drlica K, Clin Infect Dis 2007 ;44 :681-8) [40]



- L'effet thérapeutique est maximal si  $QI \geq 8 - 12$  ( $C_{max}/CMI$ )
- Par exemple :
  - Dans les infections pulmonaires communautaires sévères à *S. pneumoniae* ou à *S. aureus* traitées par lévofloxacine, un QI de 12,2 permet d'obtenir 99% d'évolution clinique favorable et 100%

**Tableau IV :** Comparaison des CMI cibles définies par les paramètres PK/PD pour trois FQ et des CMI<sub>90</sub> chez les souches sauvages de *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

FQ	Dose Journalière	Cmax (mg/L)	CMI cibles pour le QI Cmax/CMI >10 (mg/L)
Ciprofloxacinine	800 mg IV	3,2	0,25
	1000 mg po	2,5	0,25
	1500 mg po	3,5	0,25
	500 mg IV ou po	8 9,5	0,5 1
Moxifloxacinine	750 mg IV	4,5	0,25
	400 mg IV 400 mg po	4	0,25

Moxiflo ratio p/s: 1,6  
Levoflo ratio p/s: 2,9

Cmax prostate  
Levoflo= 23 mg/L

Cmax prostate  
Moxiflo= 7mg/L

## Objectif PK/PD dans la prostate, atteignable ?

### Après une prise po de Levofloxacinine 500mg:

$C_{max}$  Levofloxacinine prostate =  $C_{max}$  sérique  $\times 2,9 = 8 \times 2,9 = 23$  mg/L

$QI$  prostate =  $C_{max}$  prostate / CMI

Si CMI = 1

$$\rightarrow \underline{QI} = C_{max} \text{ prostate} / CMI = 23 / 1 = \mathbf{23}$$

si CMI = 4 (rendu 5 d'après CASFM 2018)

$$\rightarrow \underline{QI} = 28 / 4 = \mathbf{7}$$

### Après une prise de Moxifloxacinine per os 400mg:

-  $C_{max}$  Moxiflo prostate = 7mg/L

$$\text{Si CMI} = 0,25 \rightarrow QI = C_{max} / CMI = 7 / 0,25 = 28$$

PK/PD favorable sous réserve d'une CMI basse, ou d'une dose élevée de Lévofoxacinine?



## Objectif PK/PD dans les urines, atteignable ?

**TABLE 1** Urinary concentrations of selected fluoroquinolones after oral administration<sup>a</sup>

Antibiotic and dose (mg)	Urinary $C_{max}^b$ (mg/liter)	Urinary (mg)
Ciprofloxacin		
500	268 (130–967)	
1,000 <sup>c</sup>	892.52 ± 476.4	
Levofloxacin		
500	498.89 ± 246.93	112.4
500	406 (202–1,002)	84 (41–250)

<sup>a</sup> Data are from references 19 and 20 and are mean values ± standard deviations or medians and ranges.

<sup>b</sup>  $C_{max}$ , maximum concentration.

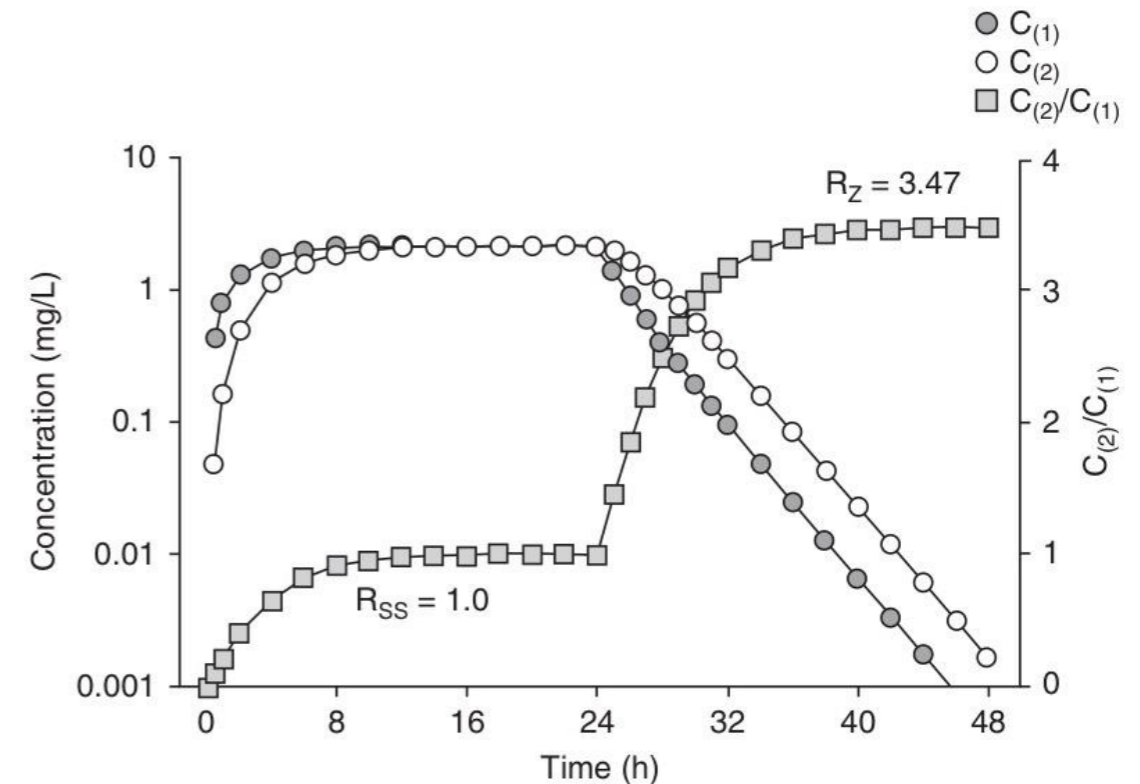
<sup>c</sup> Ciprofloxacin XR.

PK/PD  
favorable

- Une prise de lévofloxacin :
  - -  $C_{max}$  urine = 500mg/L
  - - Si CMI = 4
  - =>  $QI = 500/4 = 125$

# PK/PD des antibiotiques dans l'os : pas si simple...

- Peu de valeurs cibles de PK/PD connues
- PK : ratio concentration os/plasma
  - MAIS: ratio souvent calculé sur un seul échantillon/patient, os non infecté,
  - ne tient pas compte variabilité dans le temps/inter-secteur/inter-individuel



**Fig. 1.** Simulated plasma and bone tissue concentrations and bone : plasma concentration ratio for a two-compartment model after a 24-hour constant-rate infusion. Concentrations were simulated for a two-compartment model with linear pharmacokinetics (see figure 2 for the model structure). The half-life of the elimination rate constant ( $k_{10}$ ) and the half-life of the inter-compartmental rate constant ( $k_{21}$ ) were both 1.5 h. This simulation assumed no protein binding in tissue or plasma and no ion trapping. The whole bone tissue was assumed to be accessible to the drug. These assumptions yield a bone : plasma concentration ratio for a continuous infusion at steady state ( $R_{SS}$ ) of 1.0.  $C_{(1)}$ =concentration in the central compartment (plasma);  $C_{(2)}$ =concentration in the bone tissue compartment;  $R_Z$ =bone : plasma concentration ratio during the terminal phase.

## Qu'en est il du PK/PD des fluoroquinolones dans l'os?

- **Levofloxacin**:

- étude de Rimmelé et al. 2004

=> ratio os/plasma **1** os cortical/ **0,5** os spongieux. (12 patients âgés)

- étude de Von Baum et al. 2001

=> ratio os/plasma **0,36** os cortical/ **0,85** os spongieux (20 patients)

- **Ciprofloxacin**:

- étude de Massias et al. 1994

=> AUC = 0,63 (TTT per os, 21 patients)

- étude Leone et al. 2002

=> ratio os/plasma 0,44-0,97 (14 patients)

**Table I.** Bone penetration of quinolones

Antibacterial	Range of time after last dose (h)	Range of mean bone : serum concentration ratios <sup>a</sup>	Method
Ofloxacin	0.5–12	0.09–1.04 <sup>b</sup>	HPLC, <sup>[36,62,149]</sup> bioassay <sup>[150]</sup>
Levofloxacin	0.7–2	0.36–1.0	HPLC <sup>[65,93]</sup>
Garenoxacin	4	0.40	LC-MS/MS <sup>[64]</sup>
Ciprofloxacin	0.5–13	0.27–1.2	HPLC <sup>[40,94,151]</sup>
Ciprofloxacin (ischaemic bone)	1	0.16–0.31	HPLC <sup>[152]</sup>
Ciprofloxacin (osteomyelitis)	2–4.5	0.42	HPLC <sup>[40]</sup>
Temafloxacin	4–8	0.99	HPLC <sup>[153,154]</sup>
Enoxacin	2–4	0.33–2.3	Bioassay, <sup>[68]</sup> HPLC <sup>[39]</sup>
Enoxacin (osteomyelitis)	4	0.39	HPLC <sup>[39]</sup>
Fleroxacin	2–24	0.26–1.8	HPLC, <sup>[41,155]</sup> bioassay <sup>[156]</sup>
Fleroxacin (ischaemic bone)	2	0.28	Bioassay <sup>[156]</sup>
Moxifloxacin	1.5–5	0.33–1.05	HPLC <sup>[11,18,157]</sup>

a Concentration ratios have been calculated as concentration in bone (mg/kg)/concentration in serum (mg/L). A bone density of 1 kg/L was assumed if not reported by the investigators. Each concentration ratio was based on at least four quantifiable samples.

b Wittmann and Kotthaus<sup>[7]</sup> reported bone and serum concentrations that suggested concentration ratios of 0.17–0.48 related to organic bone mass only. Assuming that the organic fraction accounted for 35% of the total bone mass and assuming a density of 1.0 for bone, the ratios of bone concentrations in mg/kg divided by serum concentrations in mg/L were 0.06–0.17.

**HPLC** = high-performance liquid chromatography; **LC-MS/MS** = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

Vireak Heang  
Boren Hout  
Michael G. Prouty  
Chonthida Supraprom  
Gavin W. Ford  
Steven W. Newell

US Naval Medical Research Unit No. 2 (NAMRU-2), Phnom Penh,  
Blvd Kim Il Sung, Khan Toul Kork, Phnom Penh, Cambodia

Tomasz A. Leski  
Gary J. Vora  
Chris Rowe Taitt\*

Center for Bio/Molecular Science and Engineering, Naval Research  
Laboratory, 4555 Overlook Avenue SW, Building 30/Code 6920,  
Washington, DC 20375, USA

\* Corresponding author. Tel.: +1 202 404 4208;  
fax: +1 202 404 8688.

E-mail address: [chris.taitt@nrl.navy.mil](mailto:chris.taitt@nrl.navy.mil) (C.R. Taitt)

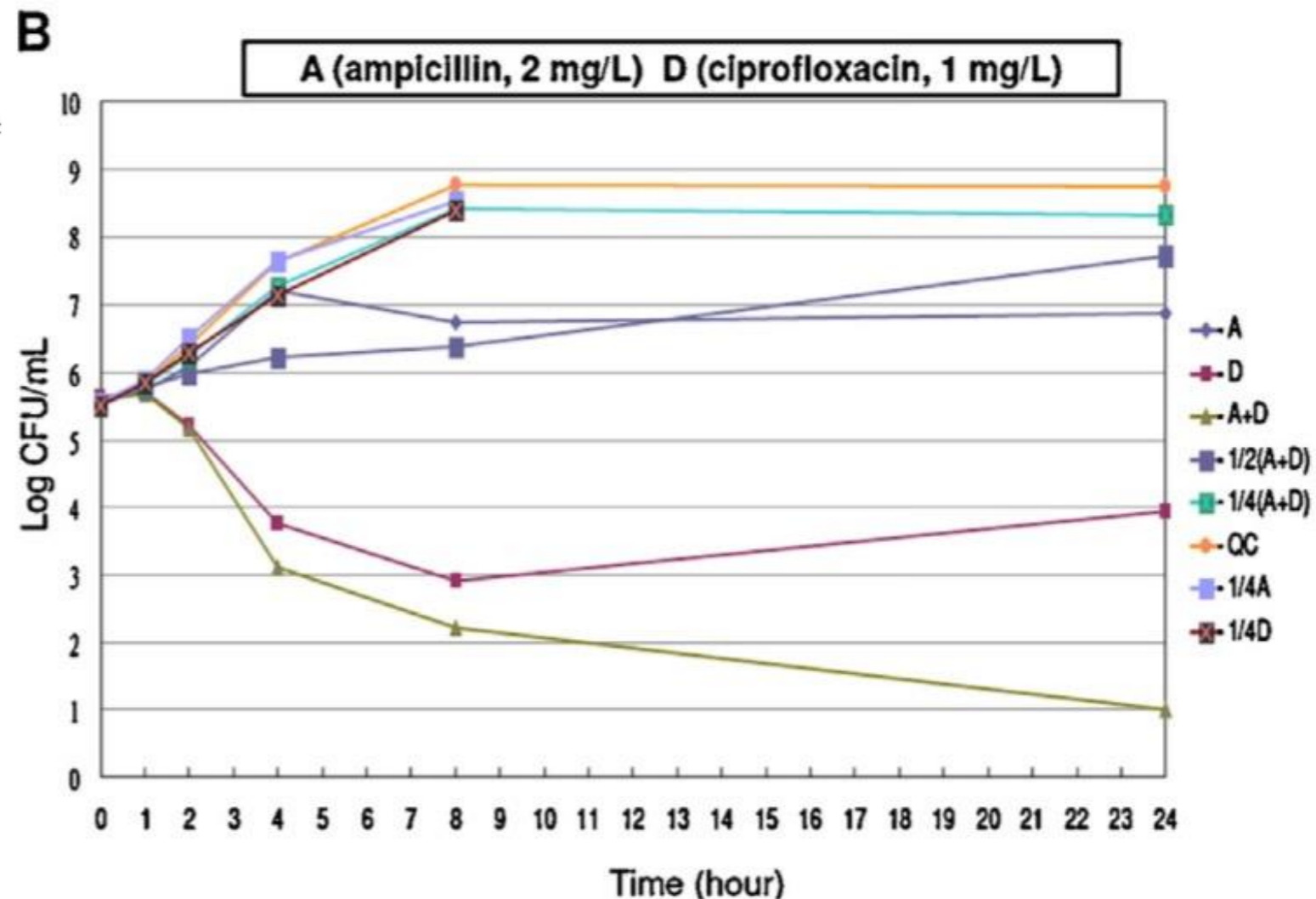
2 April 2014

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.04.003>

**In vitro synergy of ampicillin with gentamicin,  
ceftriaxone and ciprofloxacin against *Enterococcus faecalis***



## Existence d'une synergie in vitro entre ampicilline et ciprofloxacine?



## Et sur le biofilm?

### Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against *Enterococcus faecalis* in biofilms


Anna Holmberg\*, Matthias Mörgelin and Magnus Rasmussen

**Table 2.** The reduction in cfus after antibiotic treatment and rifampicin-resistant cfus after exposure of biofilm to different antibiotics

Antibiotic/ combination	cfu reduction (log), median (range)	Rifampicin resistance (cfu/ bead), median (range)
Rifampicin	0.76 (0.75–0.77)	$1.2 \times 10^7$ ( $9.9 \times 10^6$ – $1.8 \times 10^7$ )
Ampicillin/rifampicin	0.73 (0.5–1.1)	$2.0 \times 10^7$ ( $1.2 \times 10^7$ – $2.6 \times 10^7$ )
Linezolid/rifampicin	2.78 (2.56–3.0)	$1.2 \times 10^3$ ( $8.8 \times 10^2$ – $1.8 \times 10^3$ )
Ciprofloxacin/ rifampicin	3.2 (2.67–3.4)	$5 \times 10^2$ ( $4 \times 10^2$ – $7 \times 10^2$ )

Données cliniques dans la littérature

# 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> 

- Etude multicentrique randomisée en double aveugle
- 2 Bras:
  - Ciprofloxacine 500mg x2/jour
  - Levofloxacine 500mg/jour
- Analyse en sous groupe pour les IUs à Entérocoques:
  - 99 patients avec une infection à *E.faecalis*/ 377:
  - 54 bras lévofloxacine / 45 ciprofloxacine



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

**Echec de l'éradication microbiologique dans 1/4 des cas (ECBU 5 à 18 jours post fin III).**

**->Donc efficacité modérée des FQ dans le traitement des prostatites chroniques à Entérocoque.**

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

Benoît Pilmis, Hervé Lécuyer, Olivier Lortholary, Caroline Charlier

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

3 case report de patients avec une prostatite à *E.faecalis* traités par Moxifloxacine.

**=> Succès clinique**

## Alternative aux FQ: amoxicilline pour les IUs à entérocoque amox-R?

Ampicillin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus spp* (VRE): a single-center university hospital experience

Kairav J. Shah <sup>a,\*</sup>, Kartikeya Cherabuddi <sup>a</sup>, Joseph Shultz <sup>b</sup>, Samuel Borgert <sup>b</sup>, Reuben Ramphal <sup>a</sup>, Kenneth P. Klinker <sup>c</sup>

### Rationnel:

- 1g IM → **Cmax u=1500-3300mg/L.**

### Inclusion:

- 84 patients avec IU à VRE.

### Résultats:

- **Succès clinique : 88%**

Efficacité de  
l'amoxicilline  
dans les IU à  
entérocoque  
amox-R

## Notre conclusion ...

### Manque d'études cliniques +++

#### Dans les infections urinaires :

Dans les IUs basses: efficacité très probable mais préférer Amoxiciline, Nitrofurantoin, Doxycycline, fosfomycine ...

Dans les IU hautes: alternative intéressante au vue de la bonne diffusion dans le parenchyme rénale et prostatique sous réserve de CMI basse/ posologie élevée.

#### Dans les infections ostéo-articulaires :

Intéressant au vu de la bonne diffusion osseuse et de l'activité anti biofilm+++, d'un traitement PO mais rapport PK/PD non optimale in vitro ...

=> Demander une CMI pour les IUHs et IOAs.



Place à la discussion