

Les fluoroquinolones ...

Dr E. Senneville
Service Universitaire des Maladies Infectieuses
Hôpital Dron
Tourcoing

DUACAI mai 2003

Limitations

- **fluoroquinolones systémiques disponibles / IV**
 - **Ofloxacin**
 - **Ciprofloxacine**
 - **Lévofloxacine**
 - **(Moxifloxacine)**

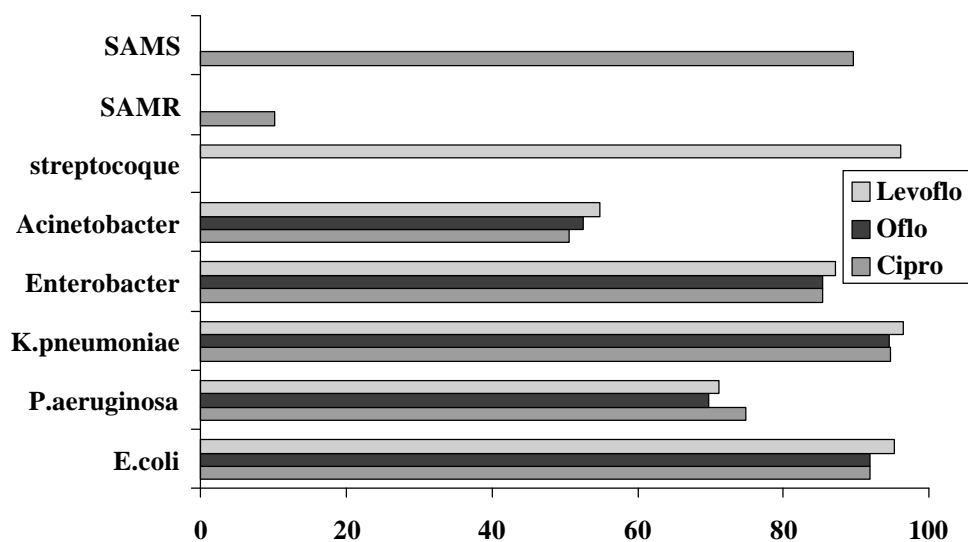
1) Spectre antibactérien = sensibilité actuelle globale aux FQ

Données globales:

- Étude SENTRY
- 25 CHU européens
- 9613 HC+
- 20 ATB testés

Fluit AdC. *Clin Infect Dis* 2000;454-460

Sensibilité actuelle globale aux FQ



Fluit AdC. *Clin Infect Dis* 2000;454-460

FQ	PEF	OFL	CIP	LEV	GRE	MOX
<i>E. coli</i>	0.12	0.12	0.01	0.06	0.25	0.12
<i>P.aeruginosa</i>	8	4	0.25	2	1	4
<i>B. fragilis</i>	8	2	4	1	2	0.25
SASM	0.5	0.5	0.5	0.12	0.06	0.06
SARM	32	32	32	8	16	1
<i>E. faecalis</i>	8	4	4	2	0.5	0.5
<i>S. pneumoniae</i>	4	2	2	1	0.25	0.12

FQ et pathogènes des VA

	CIP	LEV	MOX	GAT	BMS
<i>H. influenzae</i>	0,01	0,01	0,03	0,01	0,03
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,06	0,06	0,03	0,03
<i>L. pneumophila</i>	0,008	0,008	0,008	0,008	0,01
<i>M. pneumoniae</i>	2	0,5	0,06	0,12	0,03
<i>C. pneumoniae</i>	1	0,5	0,12	0,12	0,06

Sensibilité actuelle globale aux FQ

- **Spectre utile: SMS, entérobactéries et IC**
- **Diminution d'activité des FQ sur *P.aeruginosa***
- **« trou » : SMR, *Acinetobacter* sp..**
- **BK-MDR, mycobactéries atypiques**

Diffusion tissulaire adéquate

- **Les FQ diffusent partout...**
- **Elles sont donc indiquées partout...**
 - **Principales indications:**
 - Infections broncho-pulmonaires
 - Péritonites
 - Infections urinaires d'organe
 - Infections ostéo-articulaires

Pneumonie communautaire

Recommandations de l'AFSSAPS 2002

L'antibiothérapie sans délai est toujours recommandée

Traitement de 1ère intention :

**Adulte sans facteurs de risque de mortalité ni signe de gravité,
En cas de suspicion du pneumocoque (> 40 ans et/ou comorbidités)**

Amoxicilline 3 g / j

Ketek®

**En cas de suspicion d'infection à bactéries « atypiques »
(contexte épidémique, < 40 ans, absence de comorbidités)**

Macrolides

Ketek®

Les autres classes d'antibiotiques ainsi que la bithérapie d'emblée
n'ont pas de justification.

(30 septembre 2002)

Fluoroquinolones « respiratoires »

Levofloxacin (Tavanic®) et moxifloxacin (Izilox®)

**Avis de la commission de transparence de
l'AFSSAPS pour les pneumonies communautaires**

1. Il n'y a pas lieu de les prescrire en 1ère intention

2. Elles sont indiquées:

- chez les patients à risque (RMO)
- après échec d'un TT de 1ère intention
- en cas d'allergie aux b-lactamines

Pneumonie communautaire relevant du traitement hospitalier.

Hospitalisation en Médecine		
	Premier choix	Alternative
Cas général	Amox-clav 3 g /j PO	Ceftriaxone 1 g/j IV/IM Quinolone anti pneumococcique
Suspicion d'intracellulaires	Amox-clav + macrolide Amox + ofloxacine	Ceftriaxone + macrolide Quinolone anti pneumococcique
Suspicion d'inhalation	Amox-clav parentéral	Ceftriaxone + metronidazole

SPILF 2000

Exacerbations de bronchite chronique

BC simple	BC obstructive	BC obstructive avec IRC
ATB du groupe 1 • Amoxicilline • C1G • Macrolides • Pristinamycine • Doxycycline • Ketek®	ATB du groupe 1 si • 1 ^{er} ttt et exacerbations peu fréquentes ATB du groupe 2 si • échec • exacerbations fréquentes (≥ 4 année précédente)	ATB du groupe 2 • Amox-clav • Cefuroxime-axétil • Cefpodoxime-proxétil • Cefotiam-hexétil • Levofloxacine • Moxifloxacine • voire, Ciprofloxacine*

* la ciprofloxacine, inactive sur le pneumocoque, doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être.
MMI 2001,31:553-578

Infections urinaires d'organe

- **Pyélonéphrite:**

- Primitive: C3G sans activité sur *Pseudomonas* ou quinolone
- Secondaire: Aminoside + [C3G sans activité sur *Pseudomonas* ou quinolone]

- **Prostatite:**

- Quinolones systémiques puis urinaires

Antibiotiques réputés actifs en cas d'infection ostéo-articulaire chronique

- infections à cocci à Gram positif :

- rifampicine +++
- clindamycine

associations obligatoires
(sélection de mutants résistants)

- fluoroquinolones
- acide fusidique
- glycopeptides,...
- linézolide ??

- infections à bacilles à Gram négatif :

- fluoroquinolones +++

associations obligatoires
(sélection de mutants résistants)

- C3/C4G
- ?

Apport des nouvelles FQ

- Élargissement vers les streptocoques et entérocoques (et certaines bactéries anaérobies)
- Conséquences:
 - remplacement des pénicillines A
 - simplification des schémas thérapeutiques (rif-oflo-amox = rif-levo, rif-moxiflo ?)
 - cependant, rien de publié dans ce domaine +++
- Problème de tolérance à forte dose et durée prolongée

Au total: Quinolones =

- **Alternative aux macrolides dans**
 - PNP communautaires +++
- **Alternatives aux aminosides dans**
 - PNP nosocomiales tardives (groupe 3)
 - Péritonites
- **Alternatives aux bétalactamines dans**
 - PNP communautaires
 - BPCO surinfectées avec IRC
 - Pyélonéphrite non compliquée
- **Bithérapie avec BL si CI aux aminosides**

Au total: Quinolones =

Indispensables pour la prise en charge des

- Prostatite +++
- Infections ostéo-articulaires +++ à
 - SMS
 - BGN
 - *P.aeruginosa* +++ (Ciprofloxacin)

FLUOROQUINOLONES



2) Caractéristiques pharmacocinétiques

	Cmax(mg/l)	tmax(h)	t1/2(h)	AUC (mg.h/ml)	VD(l/kg)	Ex.rén.	Biotr.	FP	BD
• péflo	3.2-4.0	3	10	25-30	1.5	11%	60%	30%	95%
• cipro	1.5-1.8	1.1	4	5.8-15	2.5	29%	50%	20%	65%
• oflo	2.5-3.0	1.4	6-8	30-40	1.5	73%	5%	10%	80%
• lévo	5.2	1.1	6-8	50	1.5	>85%	<5%	30%	100%
• moxi	3.2	4.0	12	35	2	19%	50%	40%	91%

Paramètres pharmacocinétiques

- **Dose nécessaire et suffisante pour**
 - efficacité clinique
 - prévention des émergences de mutants résistants
- **Corrélation des paramètres pharmacocinétiques**
 - paramètre corrélé à l'efficacité:
 - $C_{max} / CMI \geq 8 - 10$
 - $ASC\ 24\ h / CMI > 30$ pour pneumocoque, > 100 pour BGN
 - paramètre corrélé à la prévention de l'émergence de mutants R:
 - ASC / CMI

Fluoroquinolones Relation ASC 24h/CMI et efficacité

- modèles animaux
 - pneumonie, péritonite, sepsis, infection de la cuisse
 - souris, rat, cobaye
 - bactéries à Gram positif et négatif
 - $ASC\ 24h / CMI < 30$  survie < 50%
 - $ASC\ 24h / CMI \geq 100$  survie = 100%
- survie de 100% quand $[] > 4\ CMI\ 100\% (t)$

Craig. CID 1998; 26: 1-12

MPC Mutant Prevention Concentration

Fluoroquinolone	AUC	CMI	AUC	PMC	AUC/PMC
Moxifloxacin	28	0.12	224	0.5	64
une mutation	→		0.25	8	3
Levofloxacin	45	1	46	4	12
une mutation	→		2	64	0.75

Transfert de la résistance aux FQ entre différentes espèces de streptocoques

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

Gutmann L. ICAAC 1998

22

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des BMR

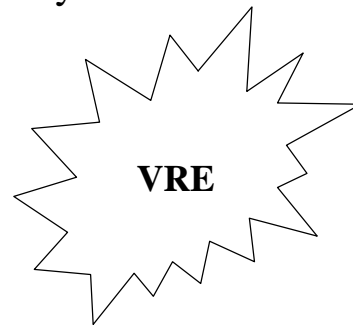
Entérocoque Résistant à la Vancomycine

1- Usage massif des C3G et Quinolones

Emergence des entérocoques
dans flore digestive

+

Usage massif des glycopeptides



2- Emergence des SARM



3- Usage des glycopeptides dans
colite Pseudomembraneuse

French Clin Infect Dis 1998;27:S75-S83

AMM

lévofloxacine

- sinusites aiguës, EABC, pneumonies communautaires

moxifloxacine

- sinusites aiguës bactériennes correctement documentées,
EABC, pneumonies communautaires à l'exception des
formes sévères

ciprofloxacin

- antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone
- hypersensibilité à la ciprofloxacin ou à une quinolone
- allaitement

ofloxacin

- antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone
- hypersensibilité à l'ofloxacin ou à une quinolone
- épilepsie
- déficit en glu-6-PD
- allaitement

lévofloxacin

- hypersensibilité à la lévofloxacin ou à une quinolone ou à un des excipients
- épilepsie
- déficit en glu-6-PD
- antécédent de tendinopathie avec une fluoroquinolone
- enfant jusqu'à la fin de la période croissance et adolescent
- allaitement

moxifloxacin

- hypersensibilité à la moxifloxacin ou à une quinolone ou à un des excipients
- grossesse et allaitement
- enfants et adolescents en période de croissance
- antécédent de tendinopathie avec une fluoroquinolone
- allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT
- troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée
- bradycardie cliniquement significative
- insuffisance cardiaque par réduction de la FE du VG cliniquement significative
- antécédents de trouble du rythme cliniquement significatifs
- utilisation concomitante des produits suivants :
 - antiarythmiques de classe IA et III
 - neuroleptiques (phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride)
 - antidépresseurs tricycliques
 - antimicrobiens (sparfloxacin, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques en particulier halofantrine)
 - antihistaminiques (terfénaire, astémizole, mizolastine)
 - cisapride, vincamine IV, bepridil, diphemanil)
- patients insuffisants hépatiques (Child Pugh C)
- transaminases > 5 fois la normale
- clairance de la créatinine < 30 ml/mn, dialyse

Conclusion

- Classe d'antibiotiques irremplaçable
- Spectre (initialement) large voire récemment élargi
- Diffusion tissulaire, Bactéricides
- Iv et oral (excepté moxifloxacin)
- Mais :
 - résistances
 - tolérance
- Et : représentent souvent une alternative
 - donc, ne sont pas toujours « indispensables »...
- Si on les utilise, il faut le faire correctement
 - respect des indications
 - doses correctes
 - le plus souvent, en ASSOCIATION
 - PAS d'antibiothérapies MONOLITHIQUES