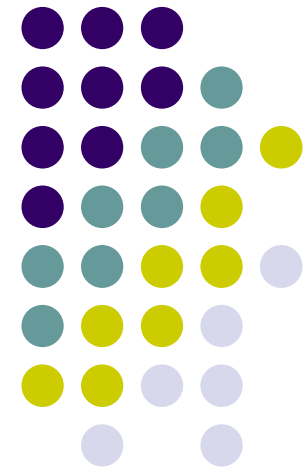
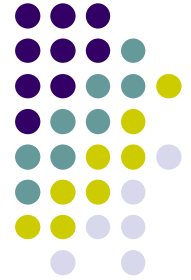


Fluoroquinolones

Claire Wintenberger
Interne – Service Maladies Infectieuses,
Pr Stahl, Grenoble
Janvier 2012

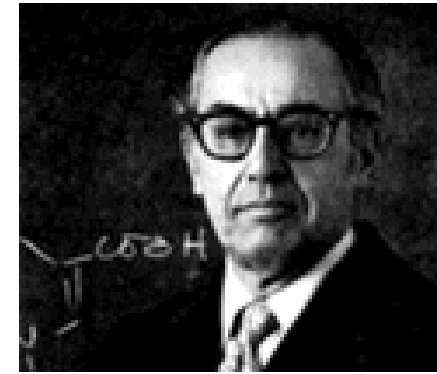




Plan

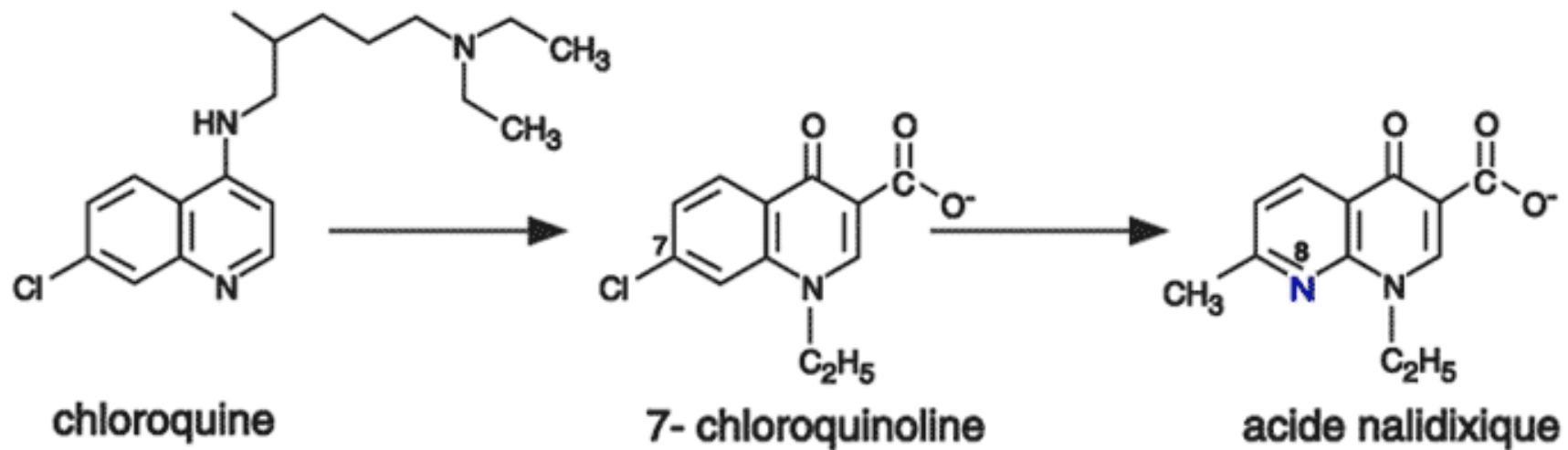
- Un peu d'histoire,
- Structure et propriétés pharmacologiques,
- Spectre d'action,
- Résistances,
- Indications,
- Effets secondaires,
- En pratique.

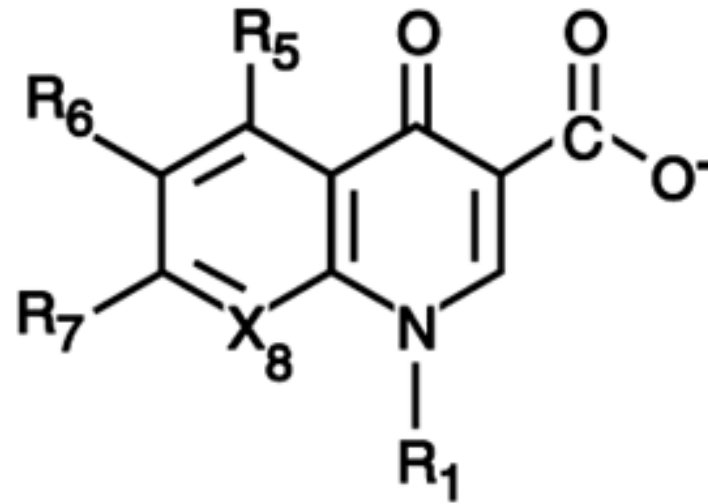
Un peu d'histoire...



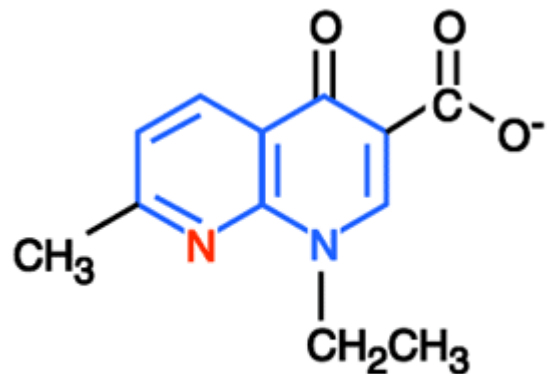
- 1962 : **Acide Nalidixique**
 - Par Georges Lesher,
 - À partir d'une préparation de chloroquine,
 - Molécule organique artificielle antibactérienne.
- Années 80 : **Norfloxacin**
 - 1^{ère} fluoroquinolone,
- Années 90 : **FQ anti-pneumococques.**
- Plus de 10 000 dérivés synthétisés.

Les quinolones : dérivés de la chloroquine



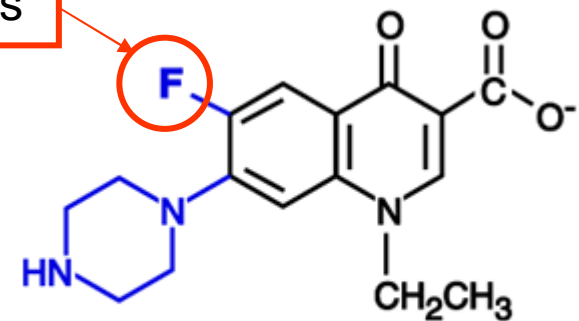


Structure commune aux quinolones

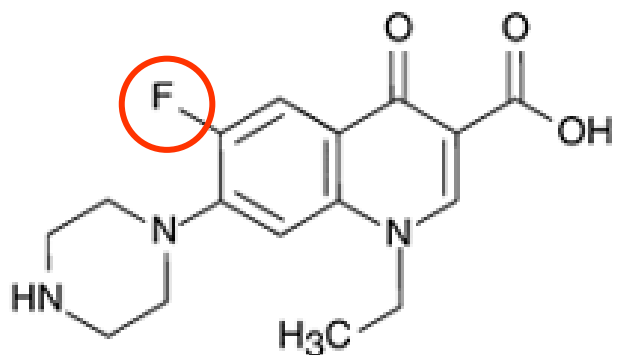
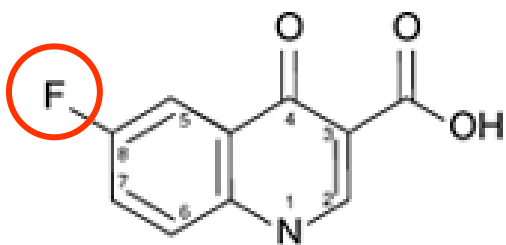


acide nalidixique

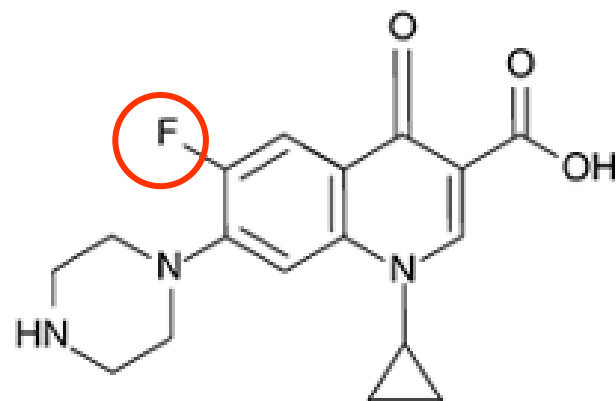
Fluoroquinolones



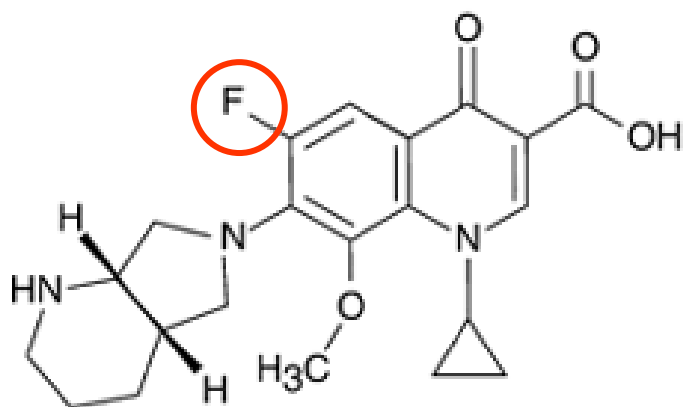
norfloxacine



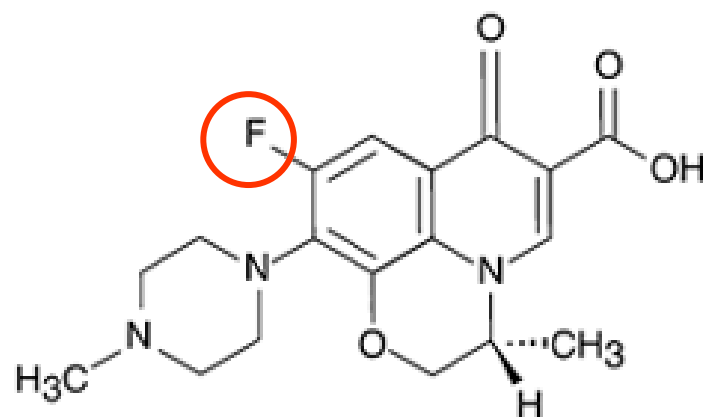
norfloxacin



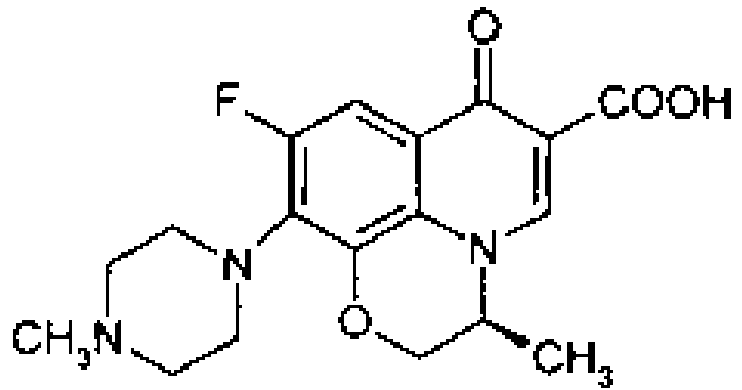
ciprofloxacin



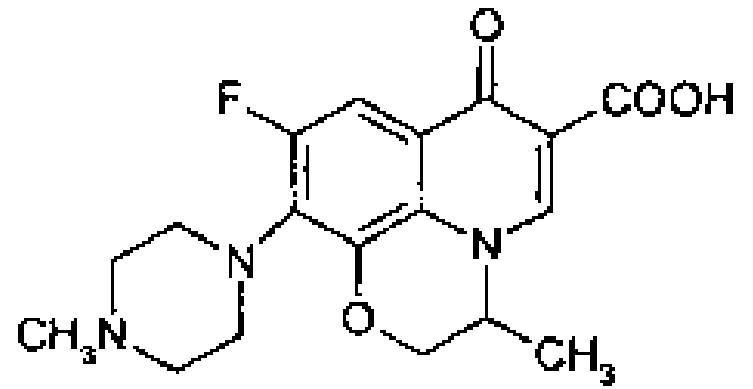
moxifloxacin



levofloxacin



levofloxacin o S-(-)-ofloxacin



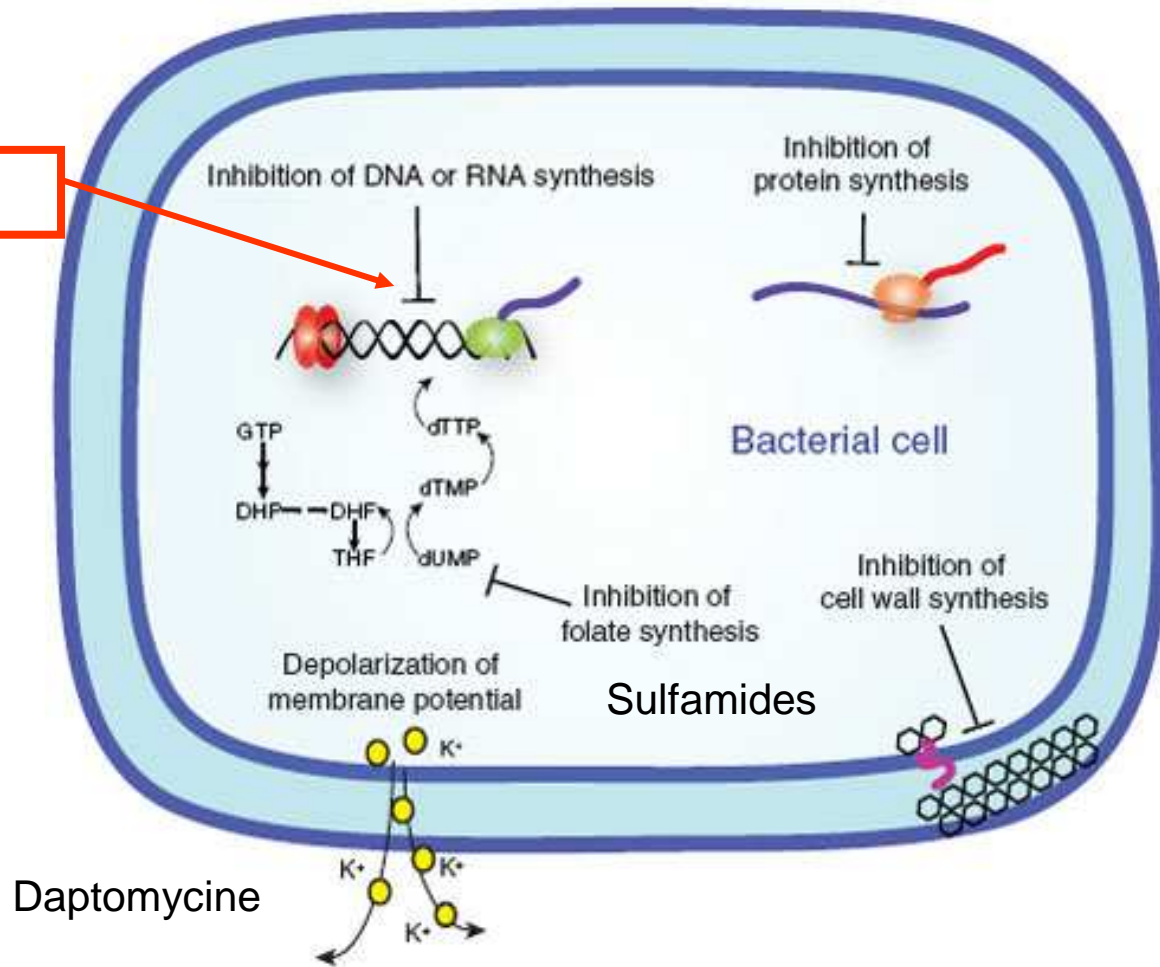
ofloxacin

Levofloxacin = levogyre Ofloxacin

Mécanisme d'action



Quinolones

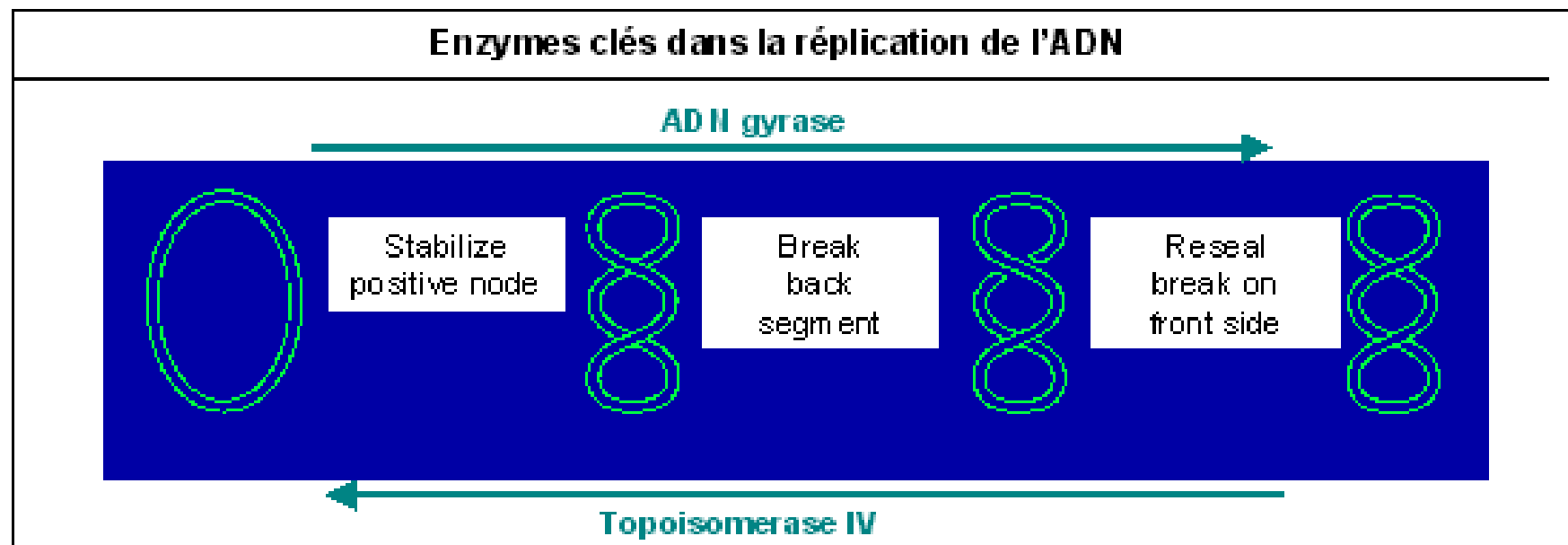


Aminosides

Béta-lactamines

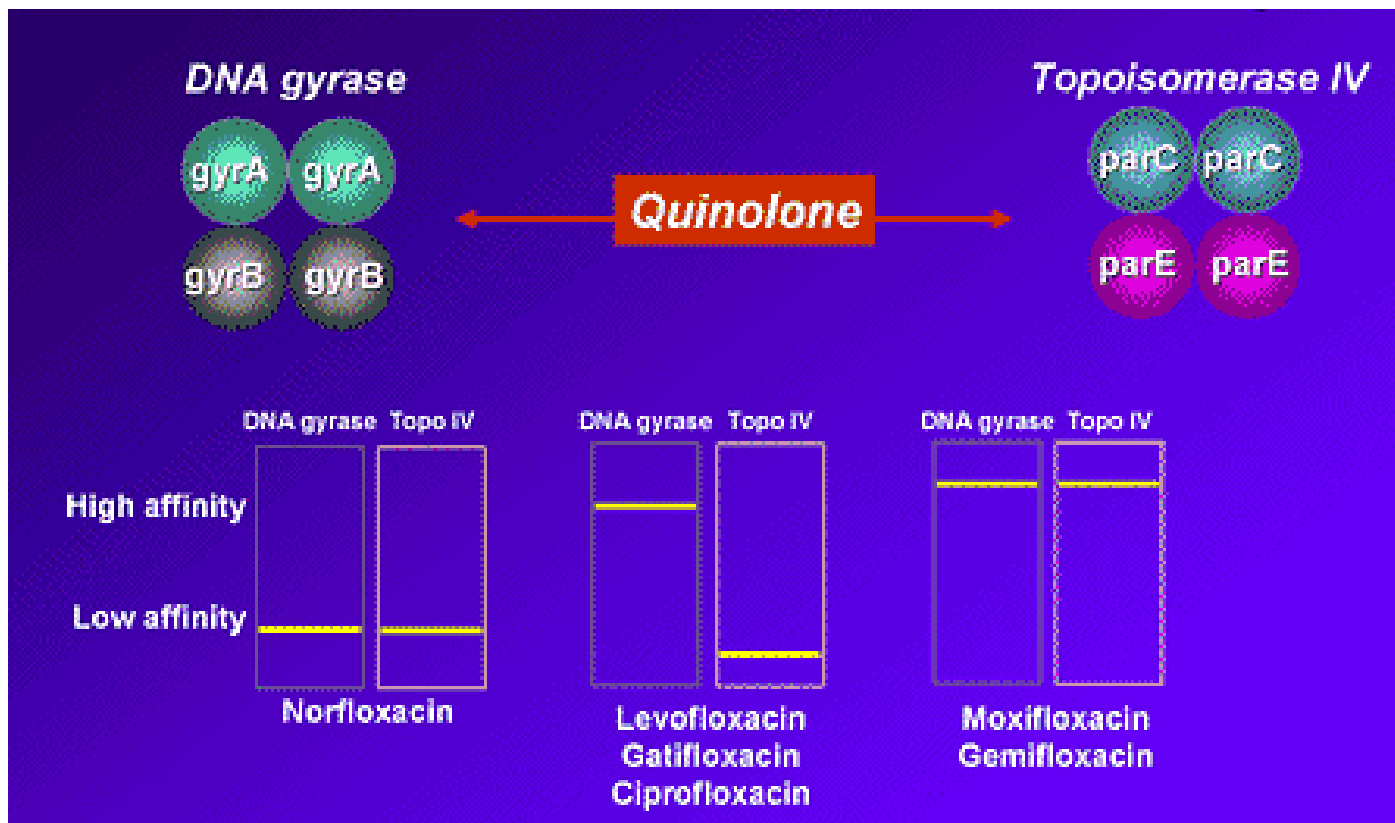
Daptomycine

Mécanisme d'action



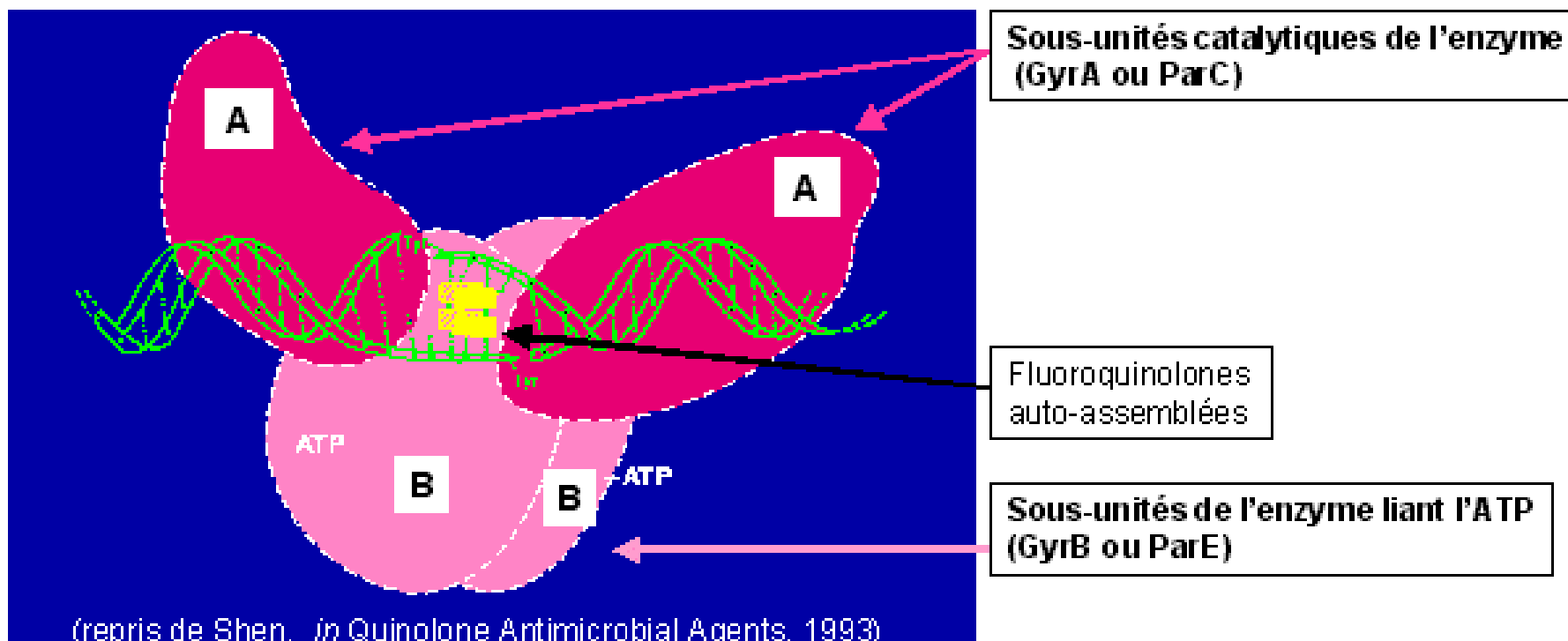
- ADN bactérien sous forme super-enroulée.

Mécanisme d'action



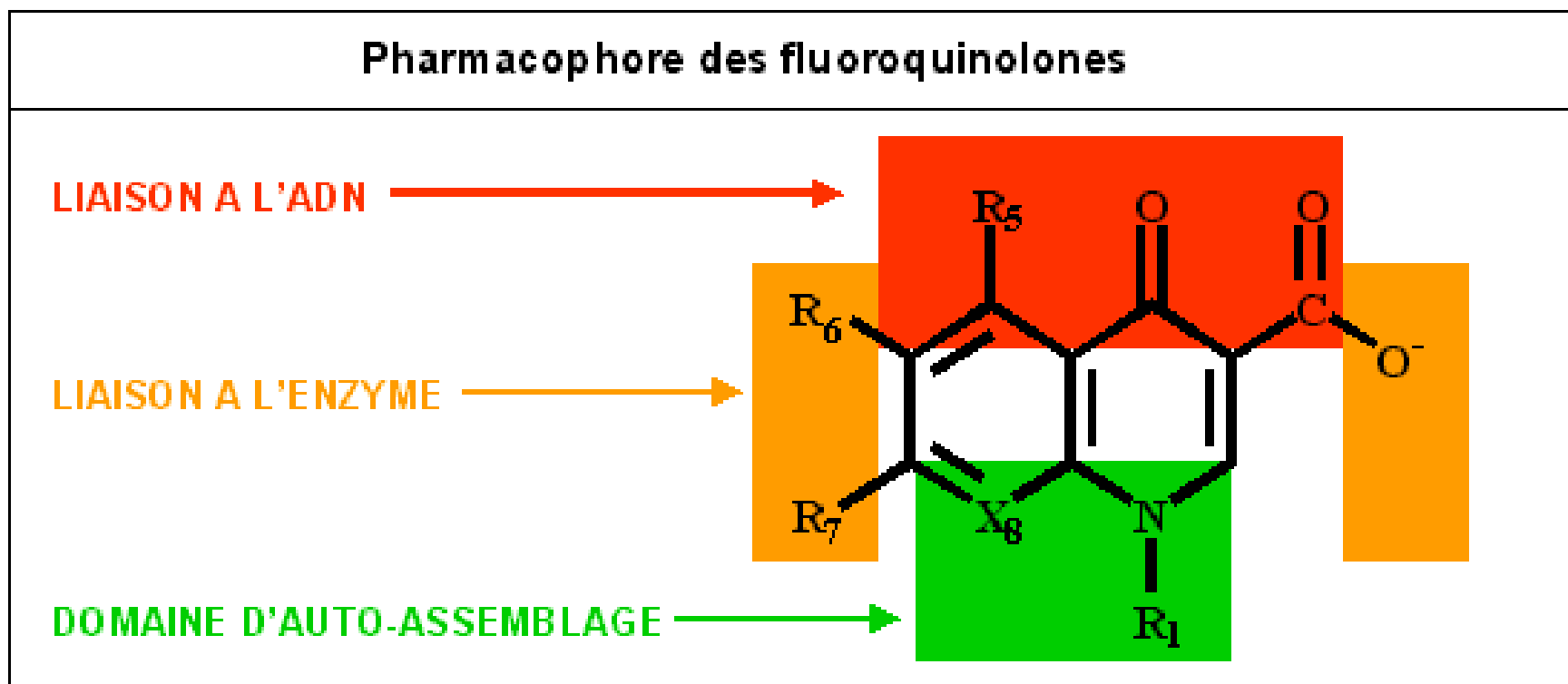
- DNA gyrase : Gram négatifs
- Topoisomérase IV : Gram positifs

Mécanisme d'action

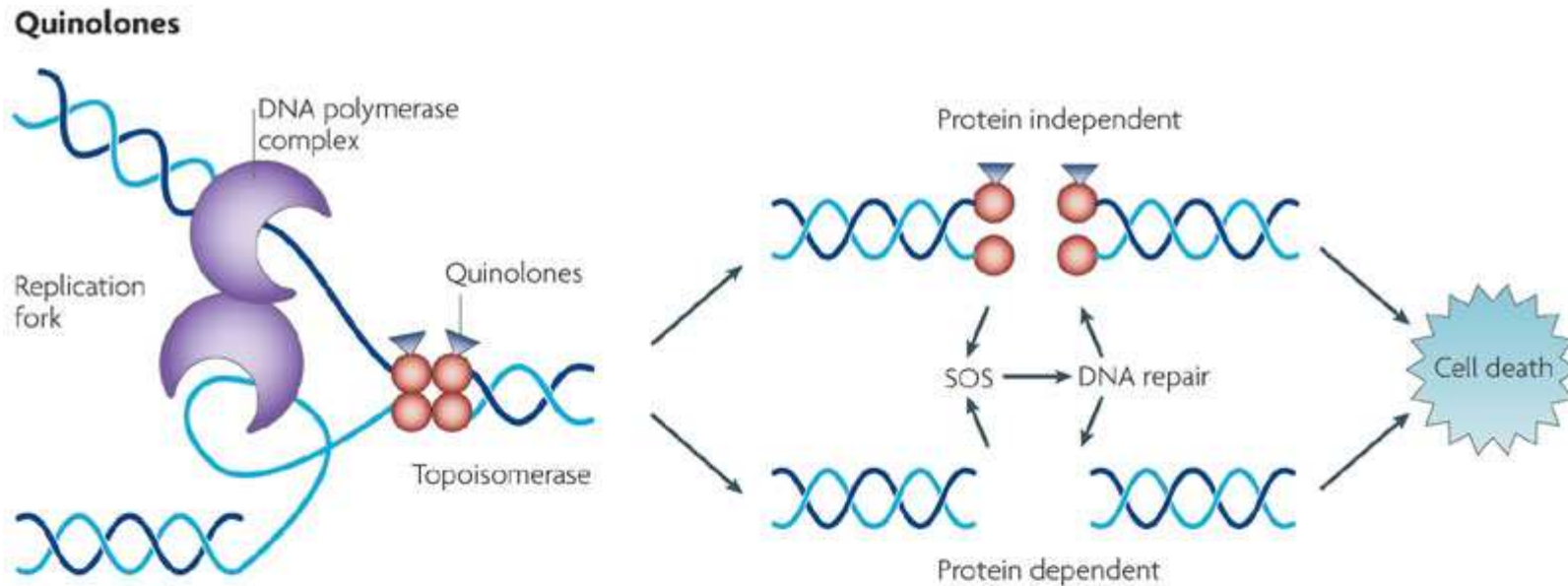




Mécanisme d'action



Mécanisme d'action



Michael A. et al,
Nature Reviews Microbiology 8, 423-435 (June 2010)

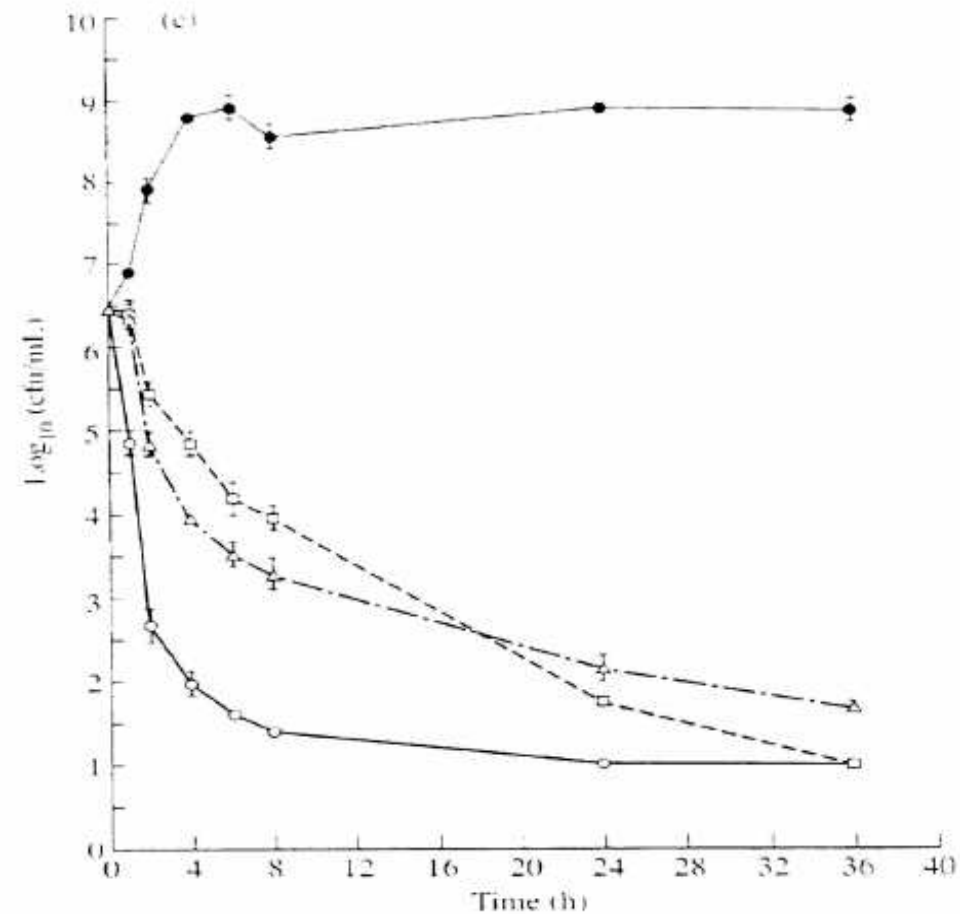
Bactéricidie



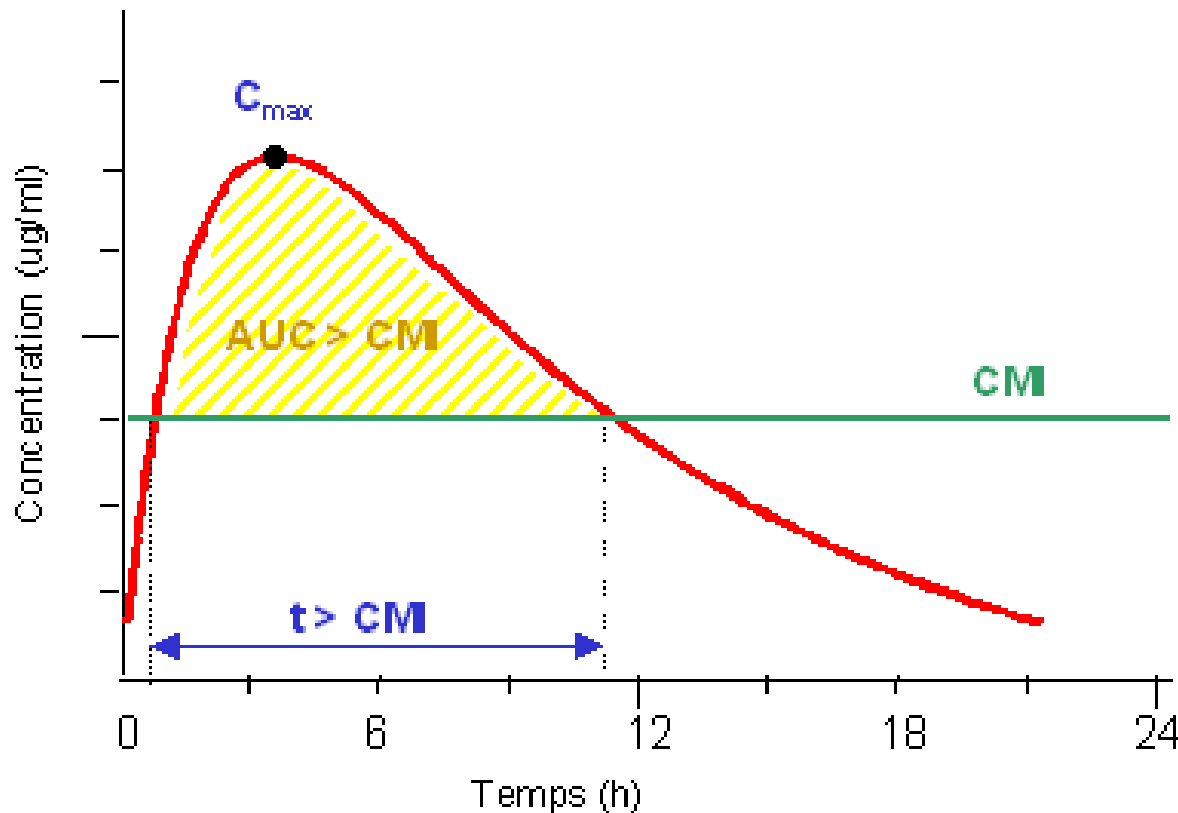
- **Réduite** si présence concomitante ATB ayant un effet sur la synthèse protéique (aminosides),
- **Non dépendante de l'inoculum.**

S. pneumoniae

Moxifloxacine, Levofloxacine et Sparfloxacine



Propriétés PK/PD



- Effet proportionnel à la **dose totale**,
- Paramètre prédictif : **AUC/CMI**



Effet post-antibiotique

- Persistance d'un effet anti-bactérien alors que [ATB] est inférieure à la CMI,
- Décrit avec :
 - Aminosides,
 - Quinolones,
 - Pénèmes.
- Conditionne rythme administration.

Effet post-antibiotique

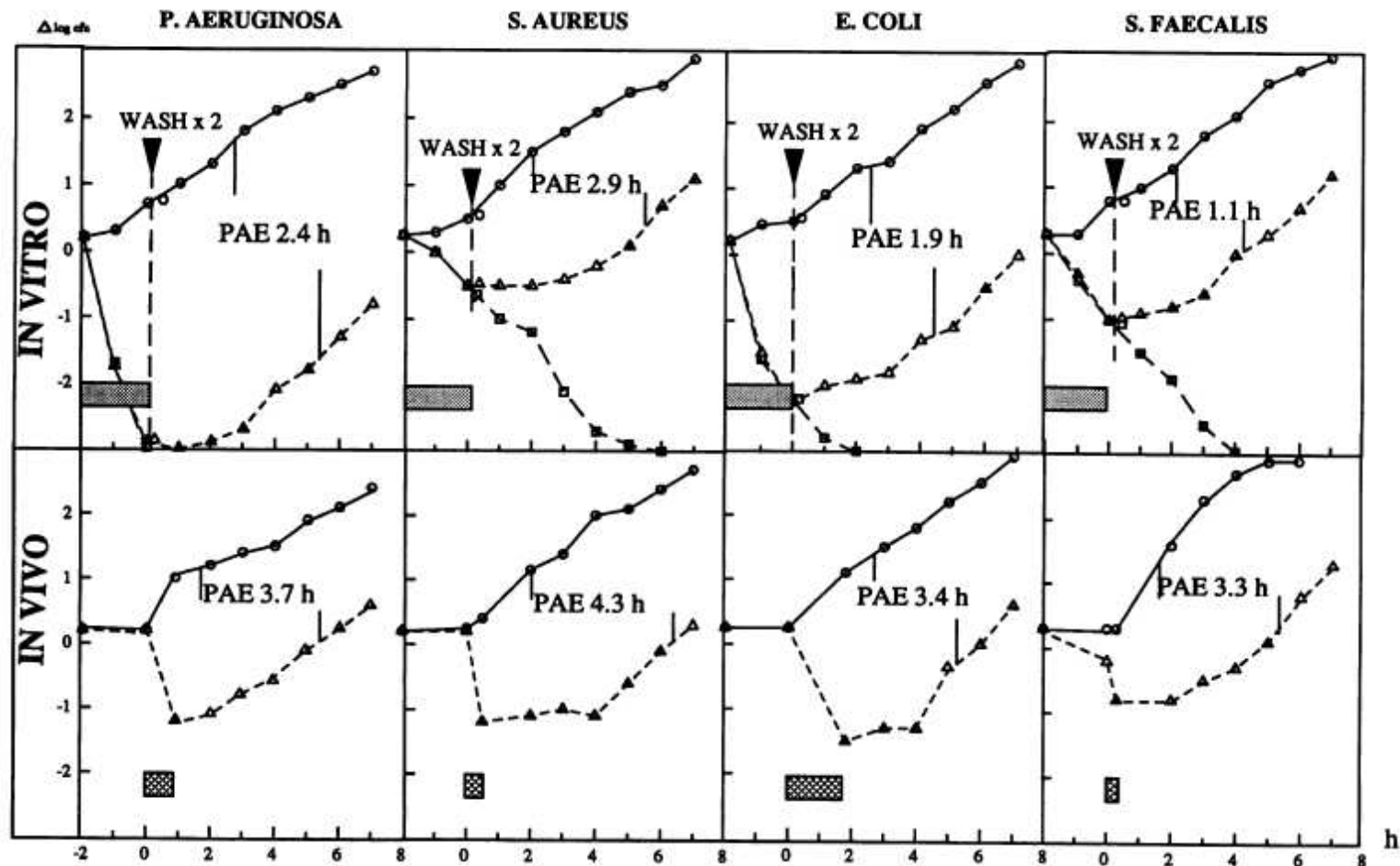


FIG. 1. PAE of norfloxacin produced against four pathogens in vitro and in vivo. Symbols: ○, Bacteria not exposed to antibiotics; △, bacteria exposed to antibiotics in vitro for 2 h at 10 times the MIC and in vivo as a single-dose treatment; □, bacteria continuously exposed to antibiotics in vitro; [shaded area], time of exposure to antibiotics in vitro; [stippled area], time that antibiotic concentrations exceeded the MIC in vivo.

Renneberg et al.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1989



Diffusion tissulaire

- Quinolones (Ac Nalidixique) :
 - Diffusion quasi-nulle,
 - ATB urinaire seulement.
- Fluoroquinolones :
 - **Diffusion très bonne** :
 - Partout (os, poumon, tissus mous...),
 - Accumulation dans phagocytes → bactéries intra-cellulaires,
 - Concentrations sanguines parfois < CMI
→ risque d'émergence de bactéries résistantes !

Biodisponibilité



Molécule	Biodispo	t1/2 (h)	Posologie IV	Posologie orale
Norfloxacine	50%	4-5	-	2 x 400 mg
Pefloxacine	>90%	10	2 x 400 mg	2 x 400 mg
Ciprofloxacine	60-80 %	3-5	2 x 200 mg ou 2 x 400 mg	2 x 500 mg ou 2 x 750 mg
Ofloxacine	85-95%	5-7	2 x 200 mg	2 x 200 mg
Levofloxacine	>90%	6-8	1 x 500 mg	1 x 500 mg
Moxifloxacine	90%	10	1 x 400 mg	1 x 400 mg



Elimination

- Hépatique et/ou rénale :
 - Ofloxacine, Levofloxacine : rénale ++
 - Péfloxacine : hépatique,
 - Autres FQ : hépatique et rénale.
- Adaptation posologie en cas d'insuffisance rénale :
 - **NON** : Norfloxacine ($cl > 30$ ml/min), Péflacine (adaptation si insuffisance hépatique), Moxifloxacine (CI si insuffisance hépatique).
 - **OUI** : Ofloxacine, Levofloxacine, Ciprofloxacine.

Interactions médicamenteuses

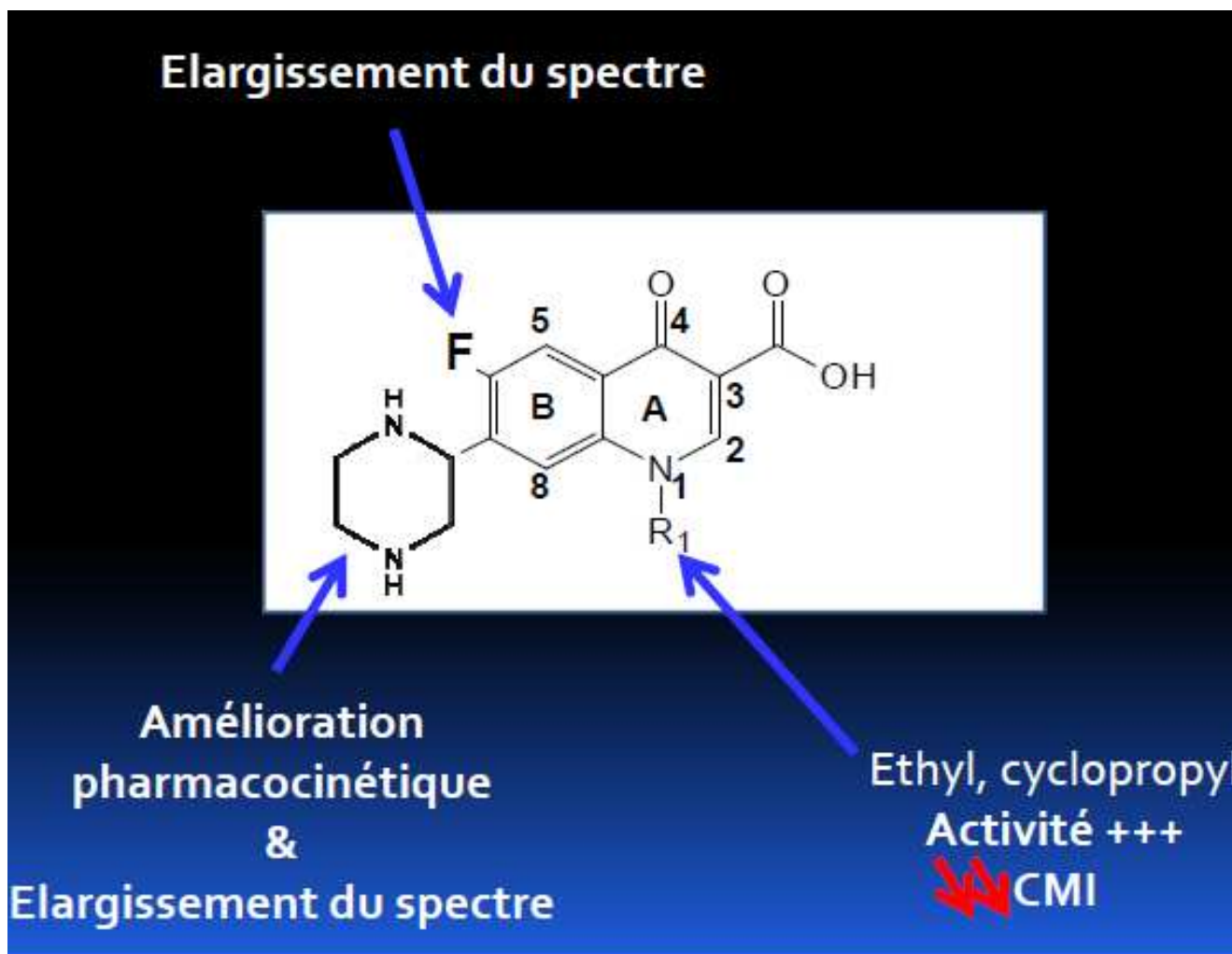


- Anti-acides, IPP : diminution de l'absorption digestive des FQ,
- AINS : risque augmenté de convulsions,

- Potentialisation de :
 - Théophylline,
 - Warfarine.



Spectre anti-microbien



Spectre anti-microbien



- Quinolones « historiques » : entérobactéries,
- Fluoroquinolones :
 - **Large spectre,**
 - Gram −,
 - Gram + :
 - Staphylocoques : SAMS, SCN,
 - Streptocoques naturellement résistants SAUF FQAP,
 - Intracellulaires ++
 - Anaérobies :
 - naturellement résistants sauf *P. acnes*,
 - Moxifloxacin : active.



Aérobies Gram -

- Entérobactéries ++
 - *E. coli*,
 - *Klebsiella*,
 - *Proteus*, *Providencia*,
 - *Enterobacter*, *Serratia*,
 - *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*,
- *Pseudomonas aeruginosa* : Ciprofloxacine,
- *Haemophilus influenzae*,
- *Neisseria meningitis*, *Neisseria gonorrhoeae*,
- *Campylobacter jejuni*.



Aérobies Gram +

- Staphyloques :
 - SAMS
 - La plupart des SAMR sont aussi R aux FQ.
 - SCN.
- *B. anthracis*
- FQAP (Levofloxacin et Moxifloxacin) :
 - Activité anti-streptococcique,
 - *S. pneumoniae* ++.



Autres

- Intra-cellulaires :
 - *L. pneumophila*,
 - Mycoplasmes,
 - *Chlamydia spp.*,
 - *Coxiella burnetii*,

- Mycobactéries :
 - *M. tuberculosis*,
 - Certaines mycobactéries atypiques.

« Trous »



- Streptocoques et entérocoques :

	F-Q	Nouvelles F-Q
<i>E. faecalis</i>	R	I ou S
<i>E. faecium</i>	R	I
<i>S. pneumoniae</i>	I ou R	S
Streptocoques	I ou R	S

- SAMR,
- Anaérobies (sauf Moxifloxacine),
- Listéria.



Quelques CMI...

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

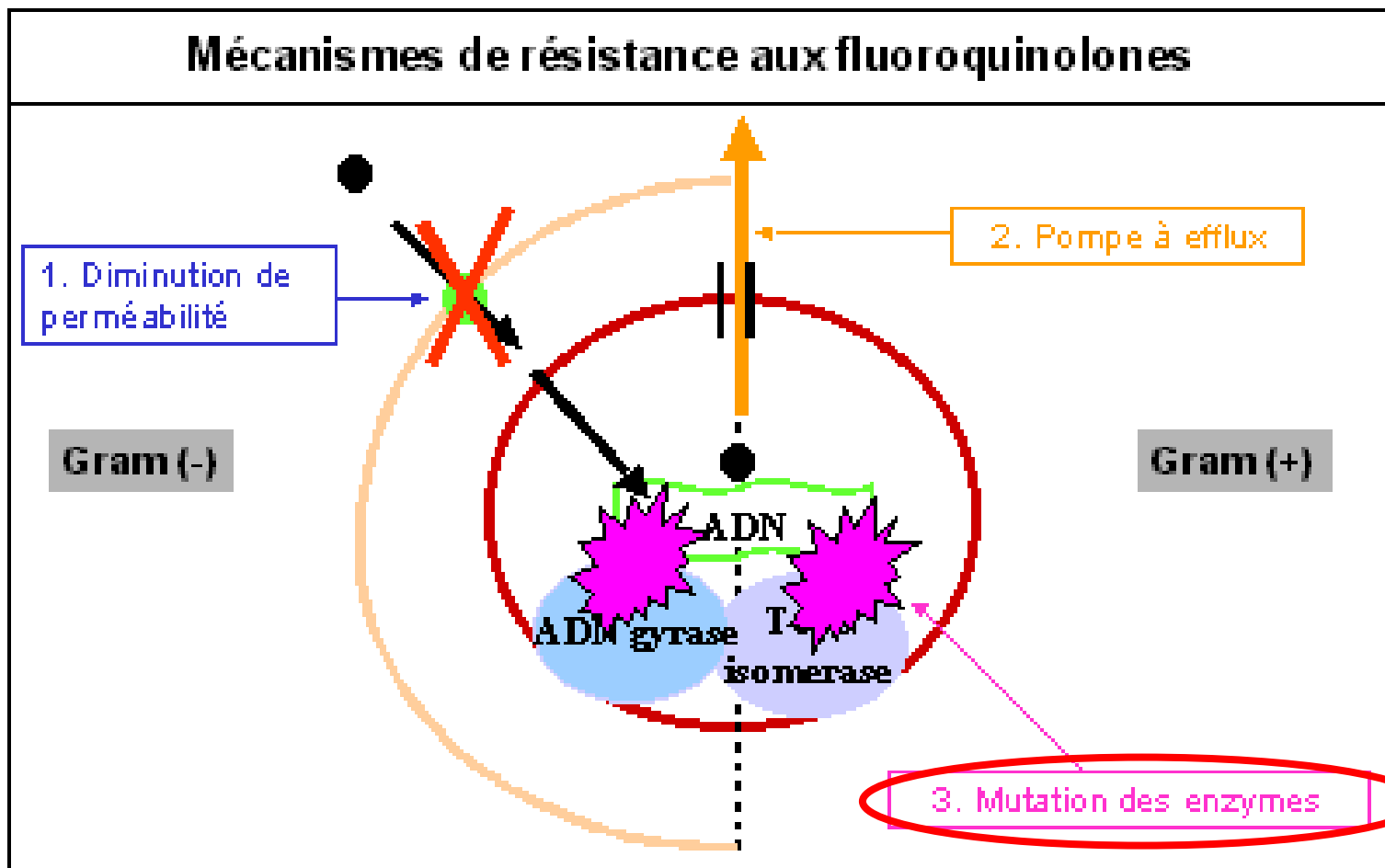
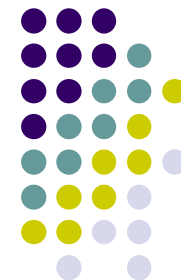
Quelques CMI...

pathogènes respiratoires hors pneumocoque

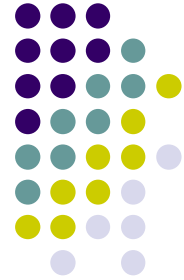


	CIP	LEV	MOX
<i>H. influenzae</i>	0,01	0,01	0,03
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,06	0,06
<i>L. pneumophila</i>	0,008	0,008	0,008
<i>M. pneumoniae</i>	2	0,5	0,06
<i>C. pneumoniae</i>	1	0,5	0,12

Résistances acquises

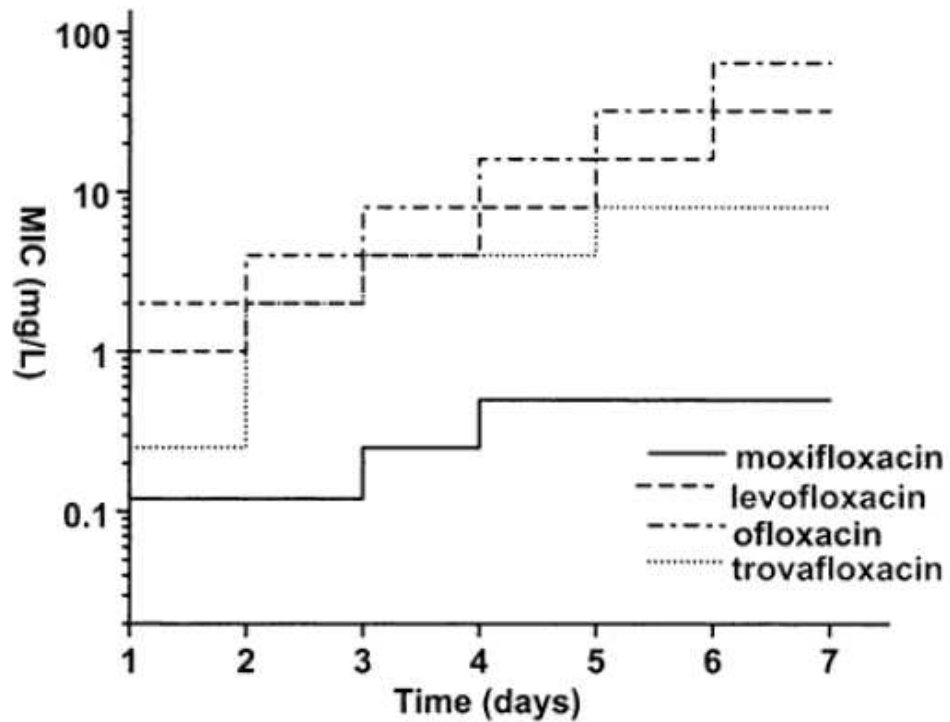


Résistances acquises : mécanismes



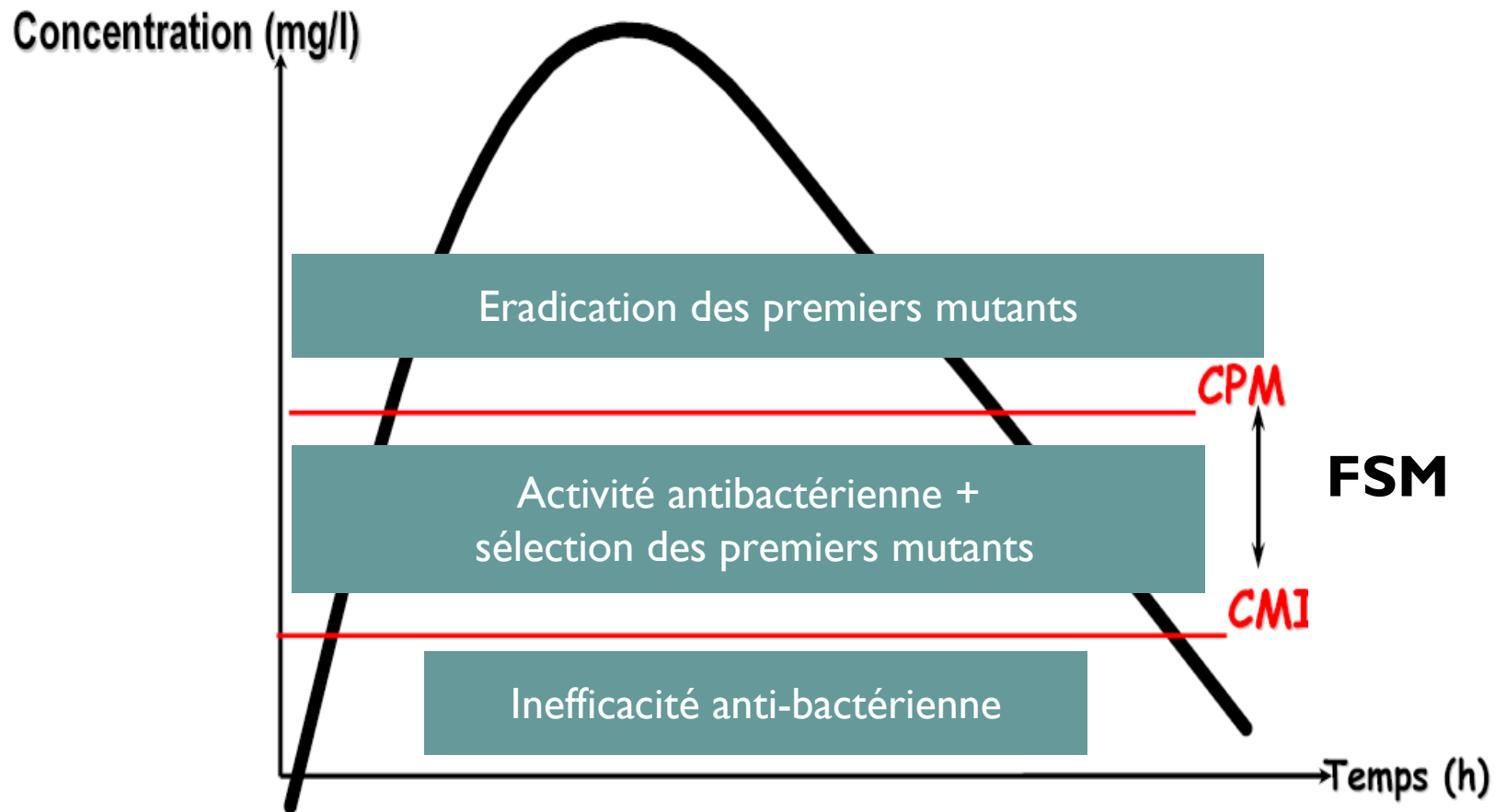
- Résistances **chromosomiques** :
 - Pas de résistance plasmidique ?
- 3 mécanismes de résistance :
 - **Mutation de la cible** :
 - gyrA et parC ++ (gyrB, parE)
 - Accumulation de mutations : haut niveau de R
 - **Imperméabilité** :
 - Réduction de l'expression du gène codant pour les porines,
 - Bas niveau de R.
 - **Efflux** :
 - résistance de bas niveau,
 - mais à plusieurs ATB.
- **Résistances croisées** à toutes les FQ.

Acquisition de résistance

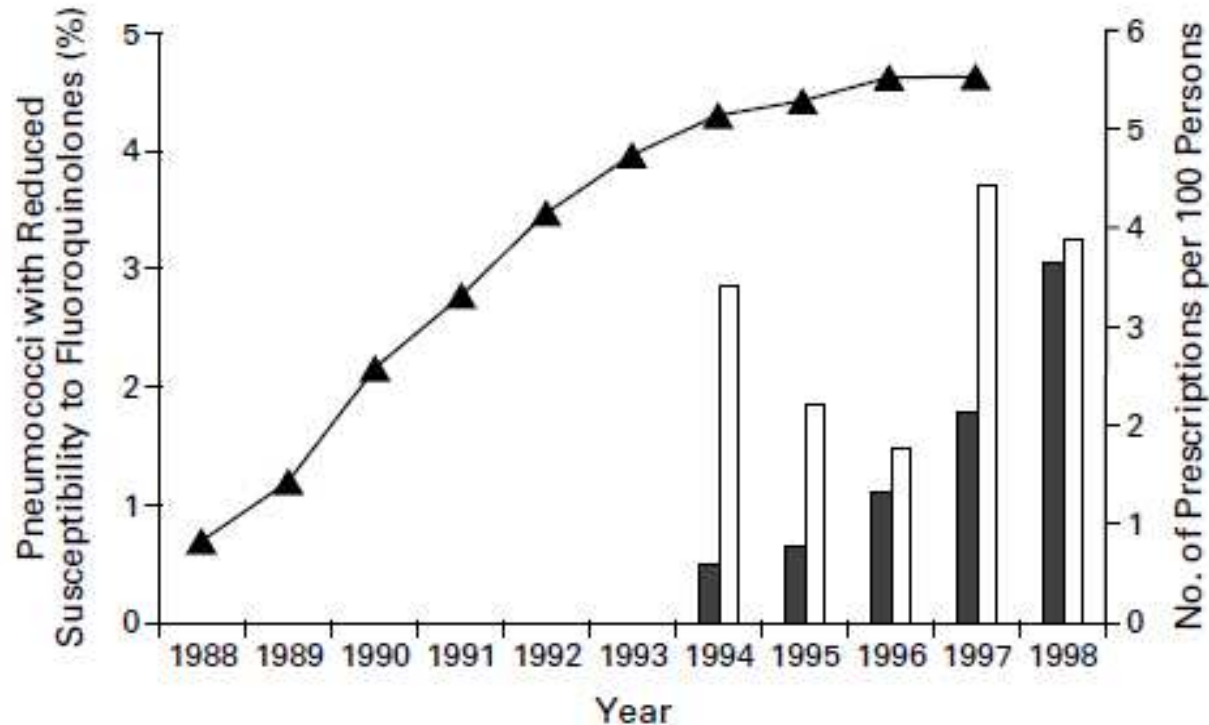


- Par paliers :
 - Accumulation de mutations,
 - R de bas niveau → R de haut niveau

Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R



Émergence de résistance : directement liée à utilisation FQ

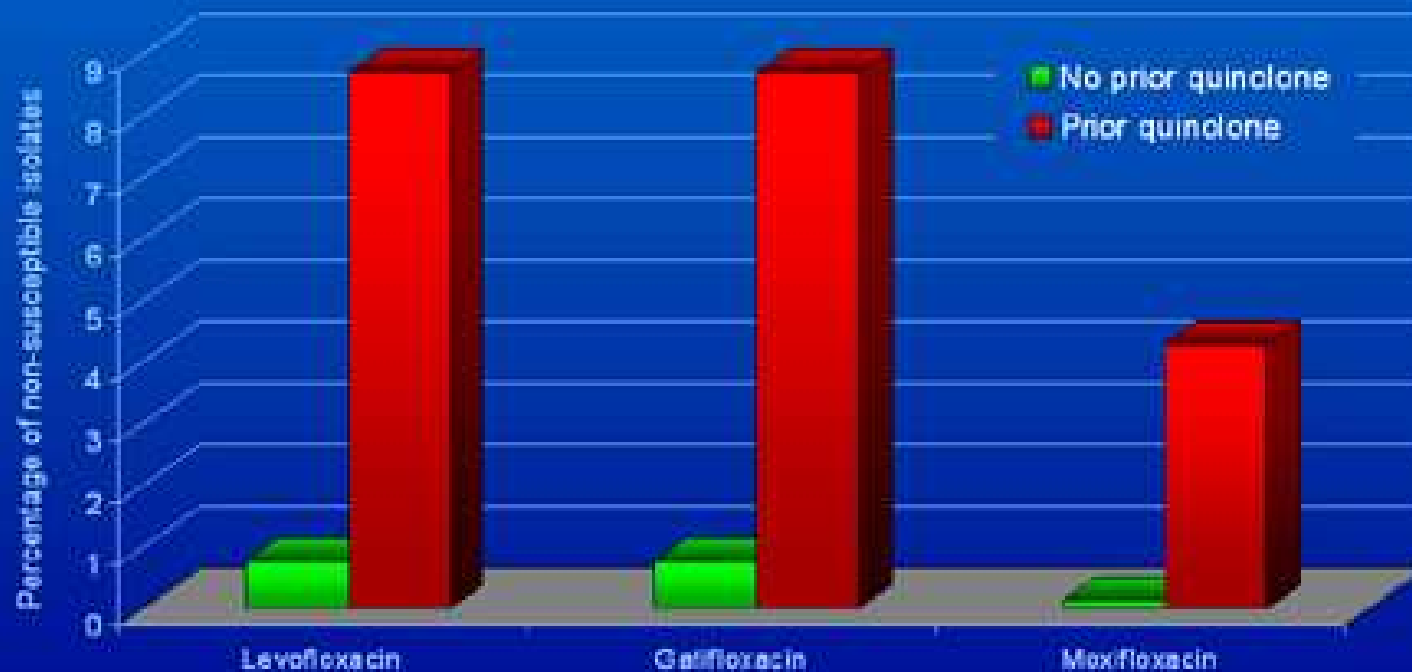


- 1988-1997 :
 - Prescriptions : 0,8→5,5/100 patients,
 - Pneumocoque de Se diminuée : 0→1,7% ($p=0,01$)

Émergence de résistance : directement liée à utilisation FQ



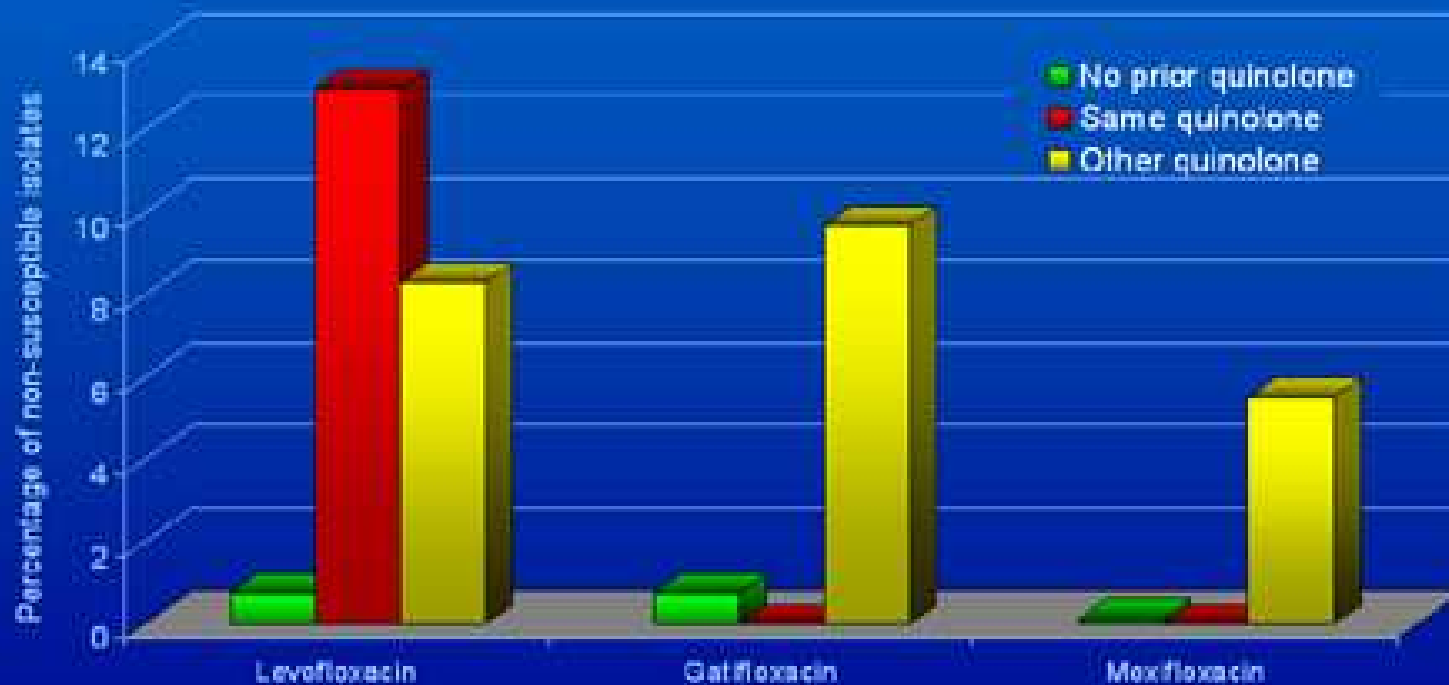
Figure 4. Rate of fluoroquinolone resistance in isolates from patients who have and have not had prior therapy with any fluoroquinolone



Émergence de résistance : directement liée à utilisation FQ



Figure 5. Rate of fluoroquinolone resistance in isolates from patients who have and have not had prior therapy with the same fluoroquinolone



Utilisation FQ



- Médecine humaine...
 - 15 tonnes/an en France
- Mais surtout **vétérinaire** !
 - 24,5 tonnes/an en France,
 - Rôle ++ dans émergence bactéries résistantes.

*** Molbak - NEJM, 1999 (Danemark)**

***Salmonella Typhimurium* multi R
25 cas, 11 hospitalisations, 2 décès
Source : élevage porcin**

*** Heurtin - JCM, 1994 (France)**

***S. Typhimurium* Nal R
8.5 % des souches en 1995
18.6 % en 1998
Marqueurs moléculaires : souches provenant
de bovidés**

Ce qui est enseigné aux vétérinaires...



ii. Toxicité résidus pour consommateur

- Quinolones



- **INTERDITES** chez poule pondeuse
Résistances *Campylobacter jejuni* ↗
Agent de Gastroentérites chez l'homme

❖ 19 98

- Rapport OMS a révélé que l'utilisation massive chez la poule pondeuse de l'enrofloxacin
➤ Développement important résistances *Campylobacter jejuni* à la ciprofloxacine

Résistance aux quinolones médecine vétérinaire



Tableau 2.26 - *Escherichia coli* : sensibilité aux antibiotiques, souches isolées de tous prélèvements chez la volaille
Table 2.26 - *Escherichia coli*: susceptibility to antibiotics; strains isolated from poultry (RESAPATH, 2002-2007)

Antibiotique/ Antibiotic	Volaille/Poultry											
	2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
Amoxicilline	2212	45,6	1689	48,7	1724	49,0	1985	48,5	1845	44,2	1933	43,3
Ceftiofur	1923	99,4	1683	99,6	1683	99,8	1905	99,9	1754	99,3	1585	98,0
Néomycine	1594	89,7	1528	92,1	1550	94,3	1450	93,1	1315	94,8	1601	93,9
Gentamicine	1926	93,5	1531	97,7	1580	97,8	1466	96,4	1330	96,6	1180	98,0
Tétracycline	2149	16,1	1499	19,6	1406	16,4	1300	15,1	1668	14,7	1907	17,8
Cotrimoxazole	2225	55,9	1571	58,8	1540	59,0	1434	60,3	1425	59,9	1718	65,4
Fluméquine	2216	70,9	1750	73,8	1728	74,8	1980	71,8	1836	69,3	2040	67,9
Acide oxolinique	1927	76,0	1508	76,2	1507	76,5	1415	73,4	1415	68,5	1785	67,8
Enrofloxacin	2211	87,3	1590	91,4	1625	90,8	1539	94,1	1856	93,0	1714	91,3

S : sensible/susceptible

Chez les humains... *E. coli*

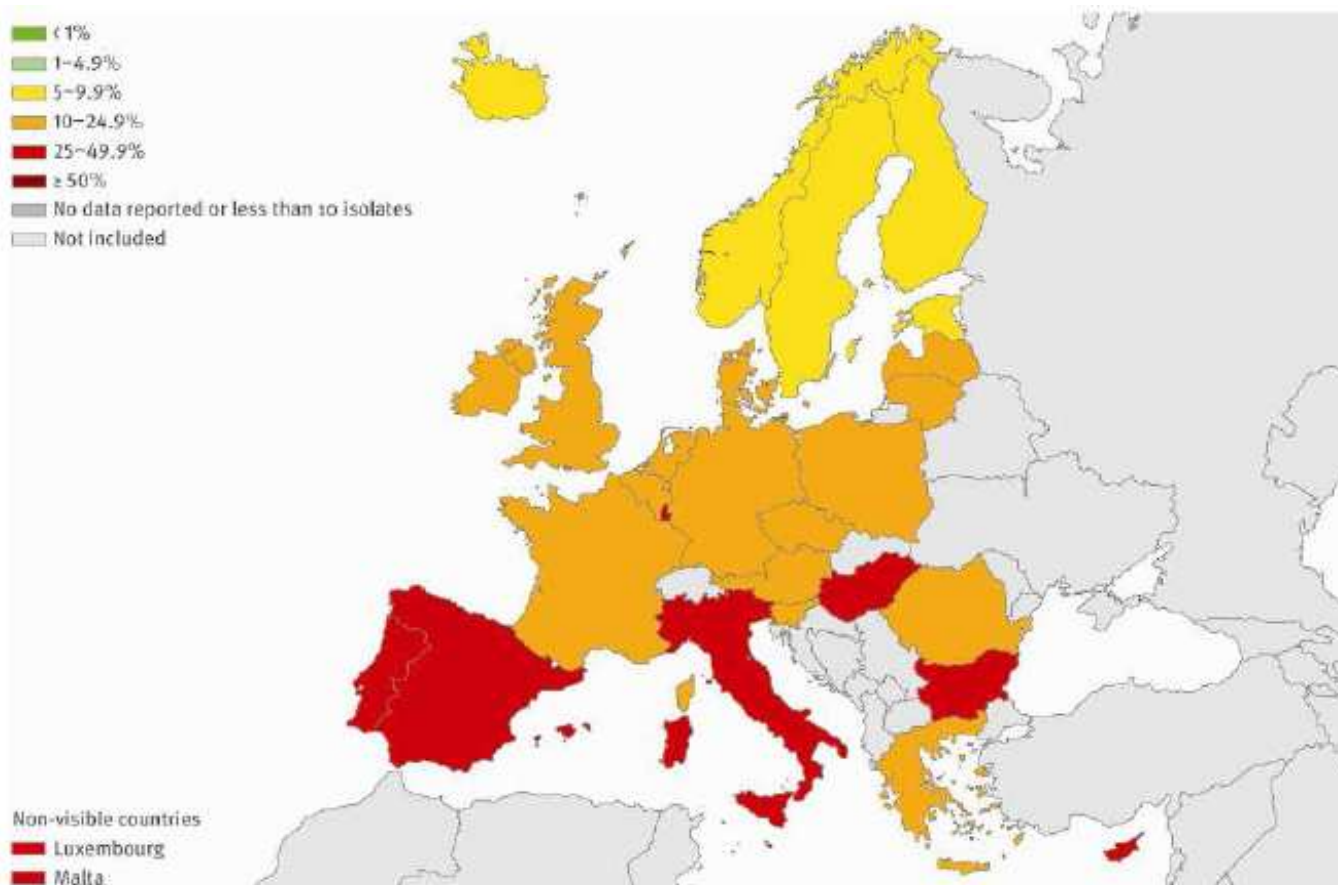


Figure 5.15. *Escherichia coli*: Proportion of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones in

2009. Only countries reporting 10 isolates or more are included

E. Coli en France



Tableau 2.13 - *Escherichia coli* : évolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques
Table 2.13 - *Escherichia coli*: evolution of the susceptibility (%) to antibiotics (réseau REUSSIR, 2000-2007)

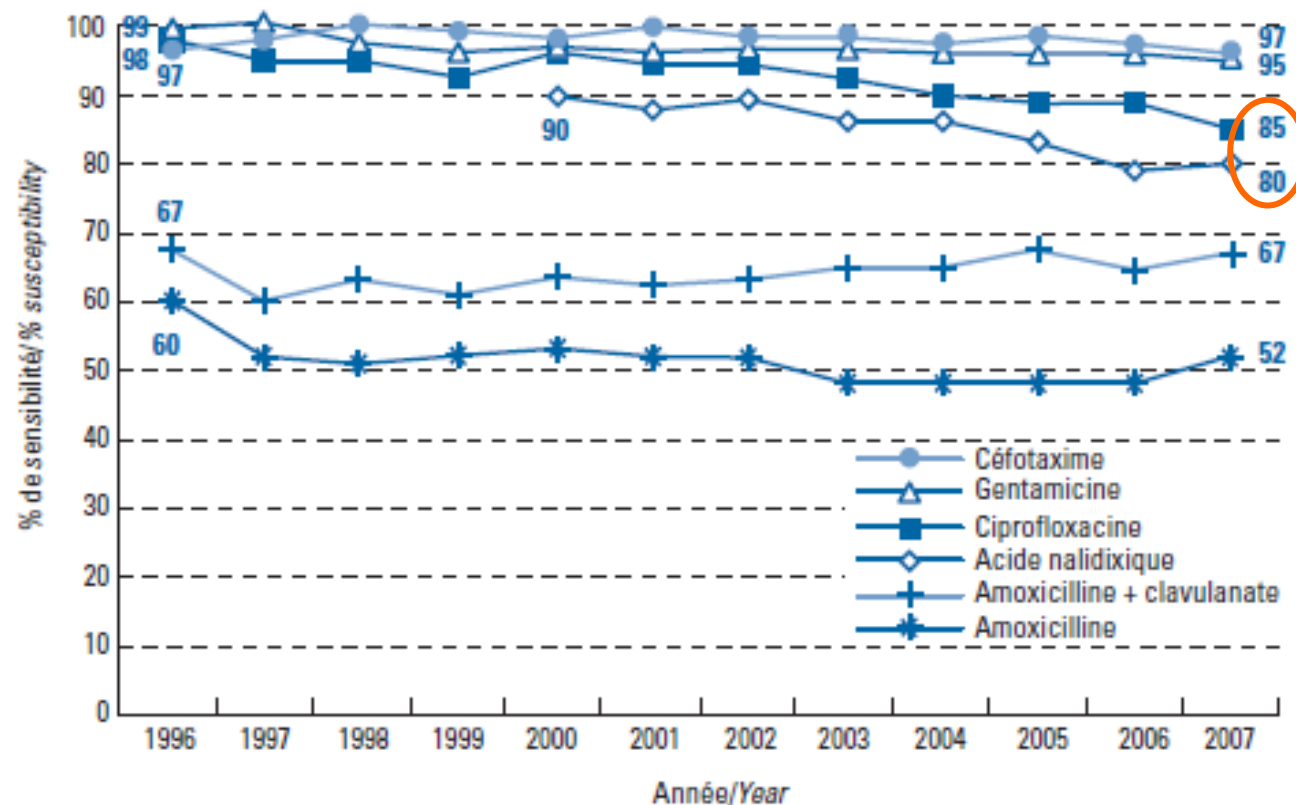
Antibiotique/Antibiotic	2000 n=16423	2001 n=16011	2002 n=16022	2003 n=18674	2004 n=31831	2005 n=33687	2006 n=34683	2007 n= 36041
Amoxicilline ou ampicilline	55	54	54	54	54	53	52	50
Amoxicilline + clavulanate	65	65	66	68	68	66	66	65
Céfalotine	66	64	65	70	67	66	65	66
Céfotaxime	100	99	99	99	98	98	97	97
Gentamicine	97	97	97	96	98	96	95	95
Amikacine	100	100	100	99	99	99	99	99
Fluoroquinolones	95	94	93	92	91	90	88	87
Cotrimoxazole	79	79	79	78	79	78	77	76

E. Coli en France



Figure 3.2
Evolution de la sensibilité (%) aux principaux antibiotiques des souches de *Escherichia coli* responsables de bactériémies

Evolution of the susceptibility to the main antibiotics of E. coli strains isolated from bacteraemia (Col-BVH, 1996-2007). Cf. Tableau 3.6

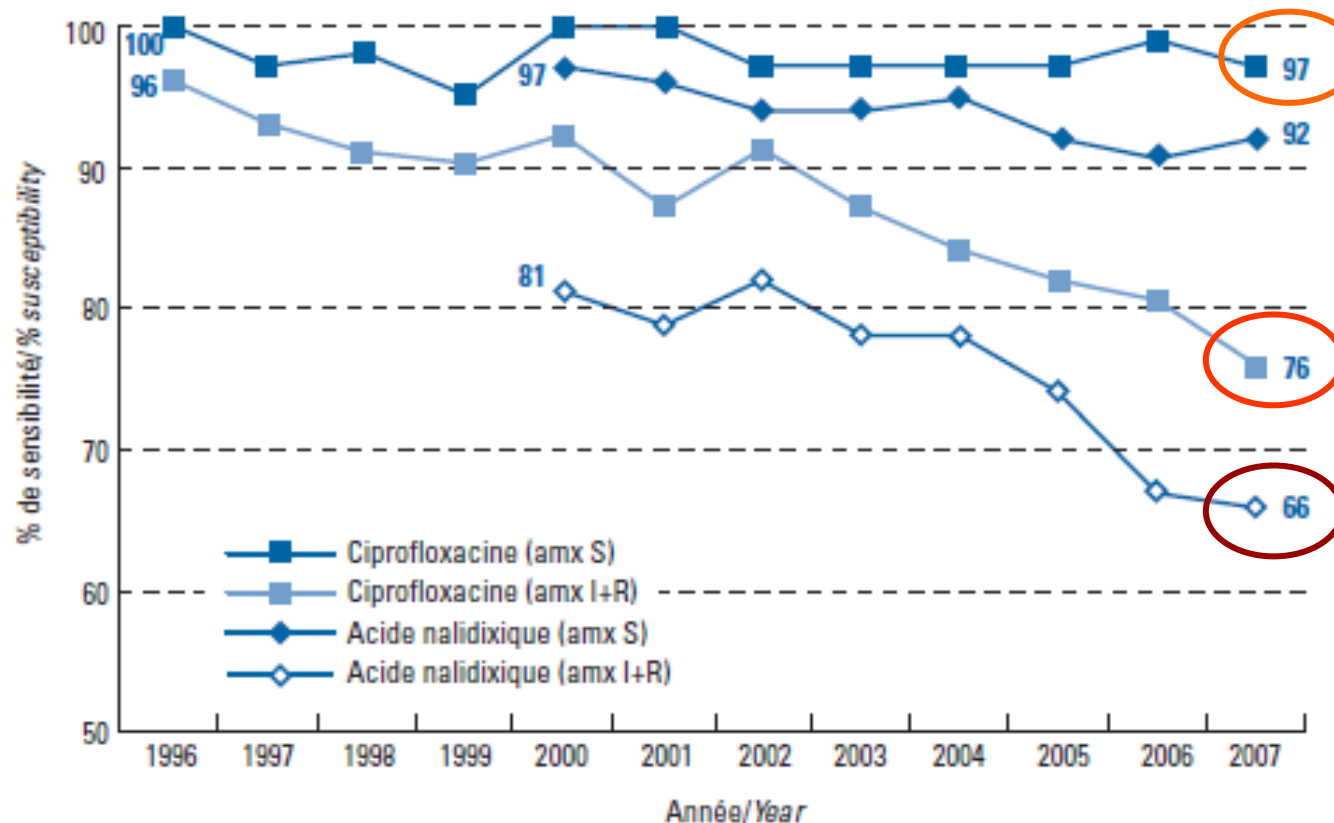


E. Coli en France multi-résistance



Figure 3.5
Evolution de la sensibilité (%) à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine des souches de *Escherichia coli* responsables de bactériémies et sensibles (S) ou non (I+R) à l'amoxicilline (amx)

Evolution of the susceptibility to quinolones of E. coli strains isolated from bacteraemia and susceptible (S) or non susceptible (I+R) to amoxicillin (amx) (Col-BHV, 1996-2007). Cf. Tableau 3.8



K. pneumoniae

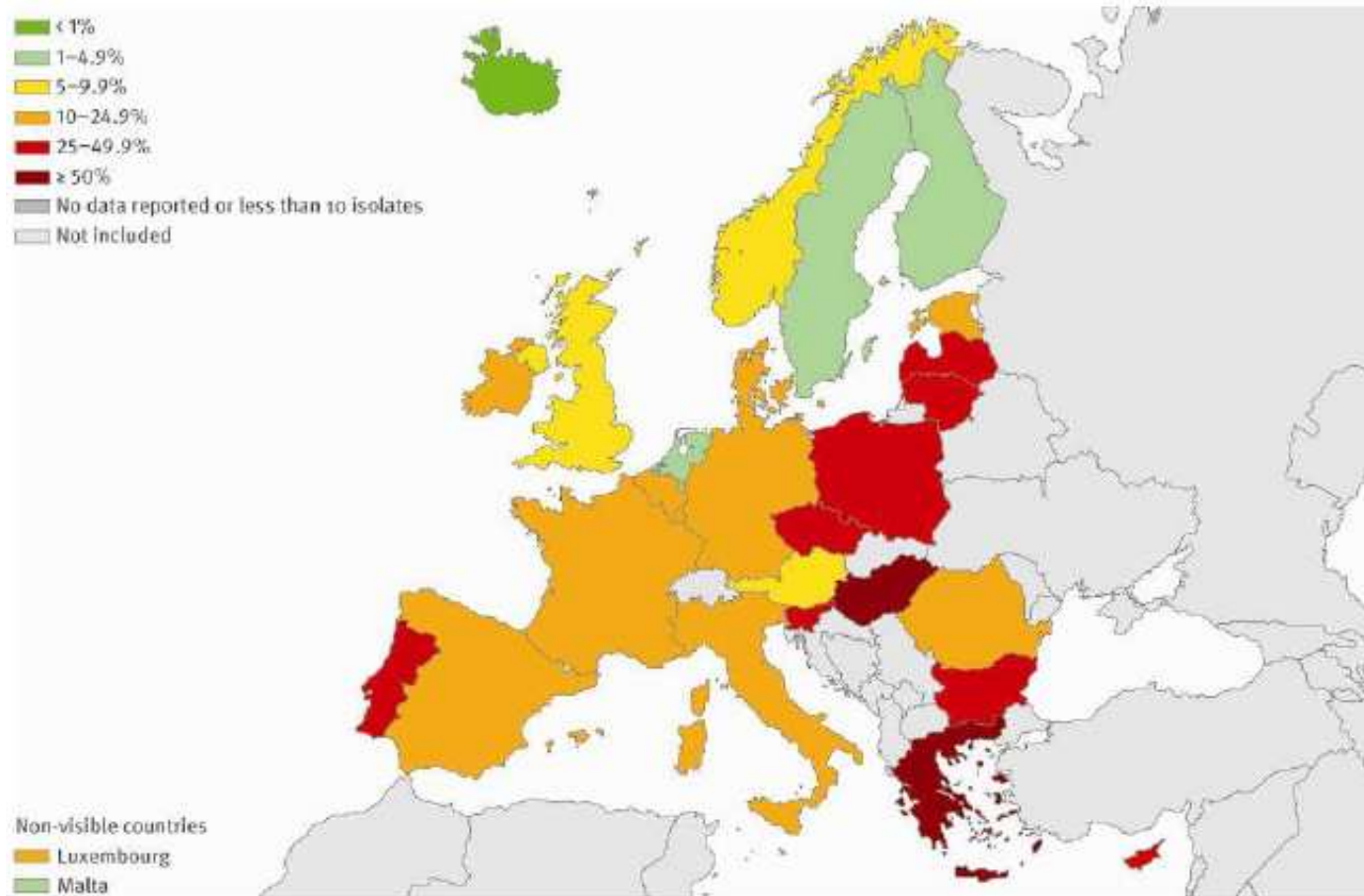


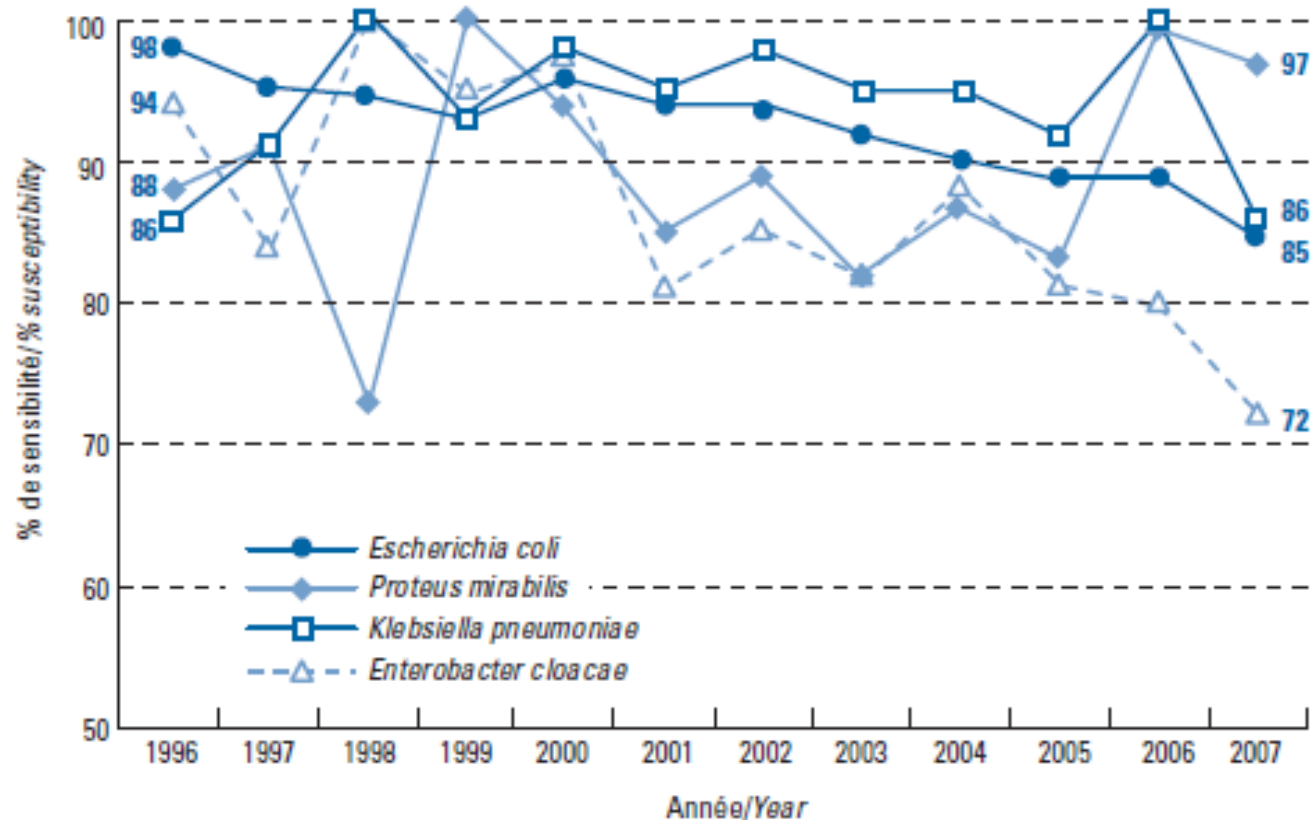
Figure 5.23 *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to fluoroquinolones in 2009. Only countries reporting 10 or more isolates are included

Entérobactéries en France



Figure 3.4
Evolution de la sensibilité (%) à la ciprofloxacine de 4 espèces d'entérobactéries responsables de bactériémies

Evolution of the susceptibility to ciprofloxacin of the 4 main species of enterobacteria isolated from bacteraemia (Col-BVH, 1996-2007). Cf. Tableau 3.7



P. aeruginosa

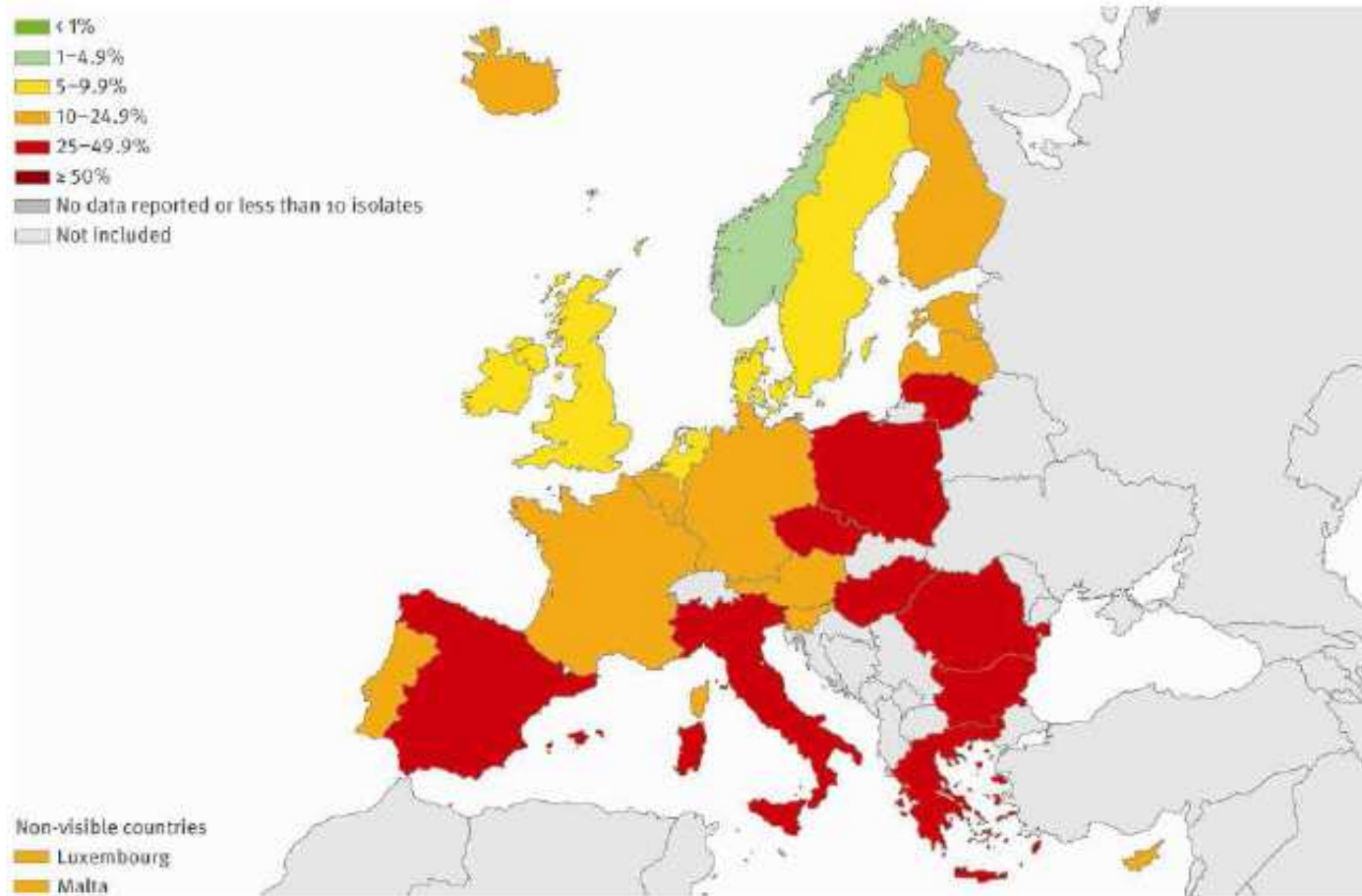
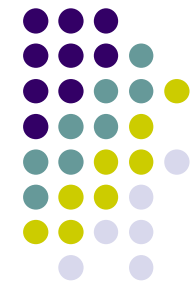


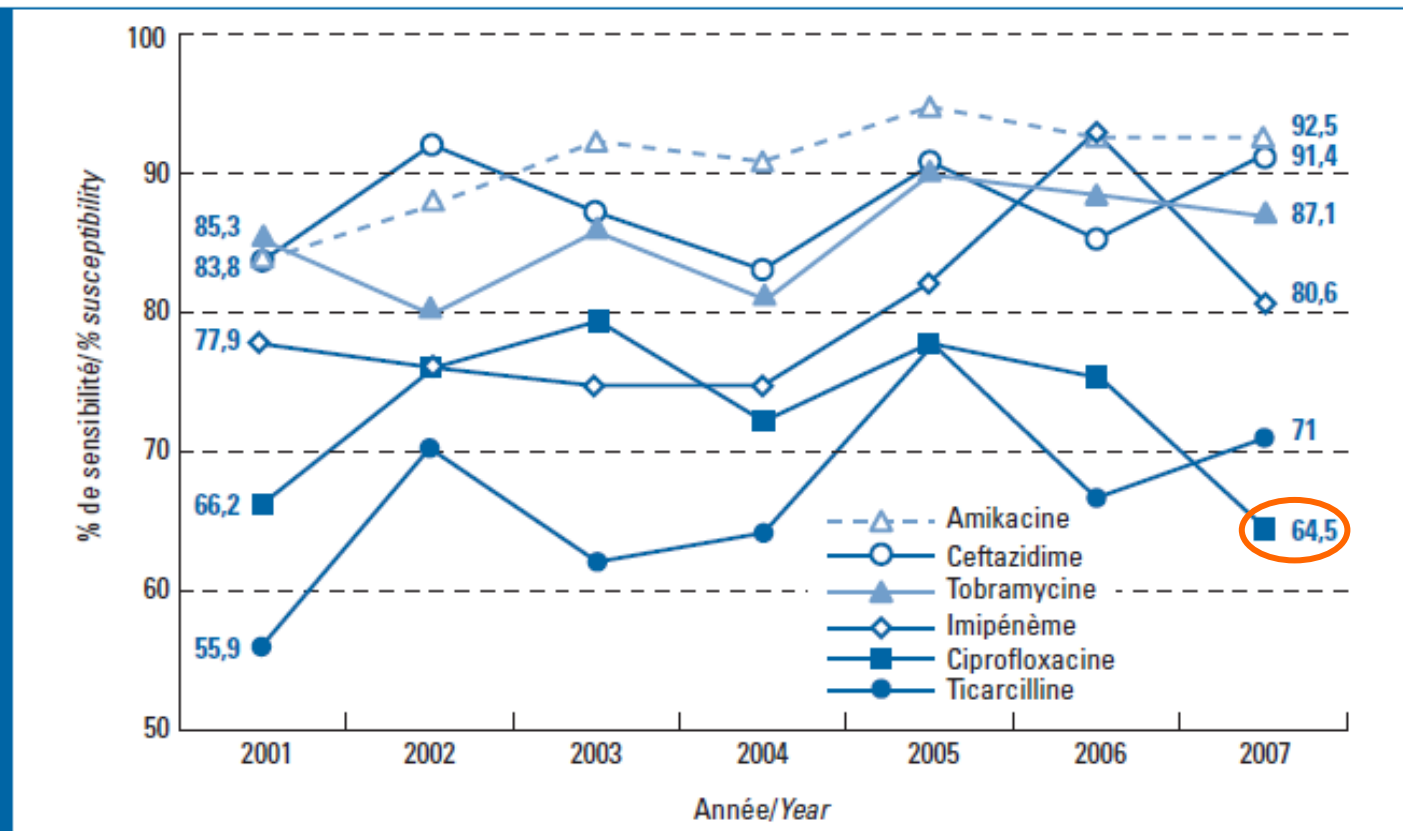
Figure 5.32 *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to fluoroquinolones in 2009. Only countries reporting 10 or more isolates are included

P. aeruginosa en France



Figure 3.20
Pseudomonas aeruginosa : sensibilité (%) aux antibiotiques, souches responsables de bactériémies

Pseudomonas aeruginosa: susceptibility (%) to antibiotics of strains isolated from bacteraemia (réseau Ile-de-France, 2001 à 2007). Cf. Tableau 3.25

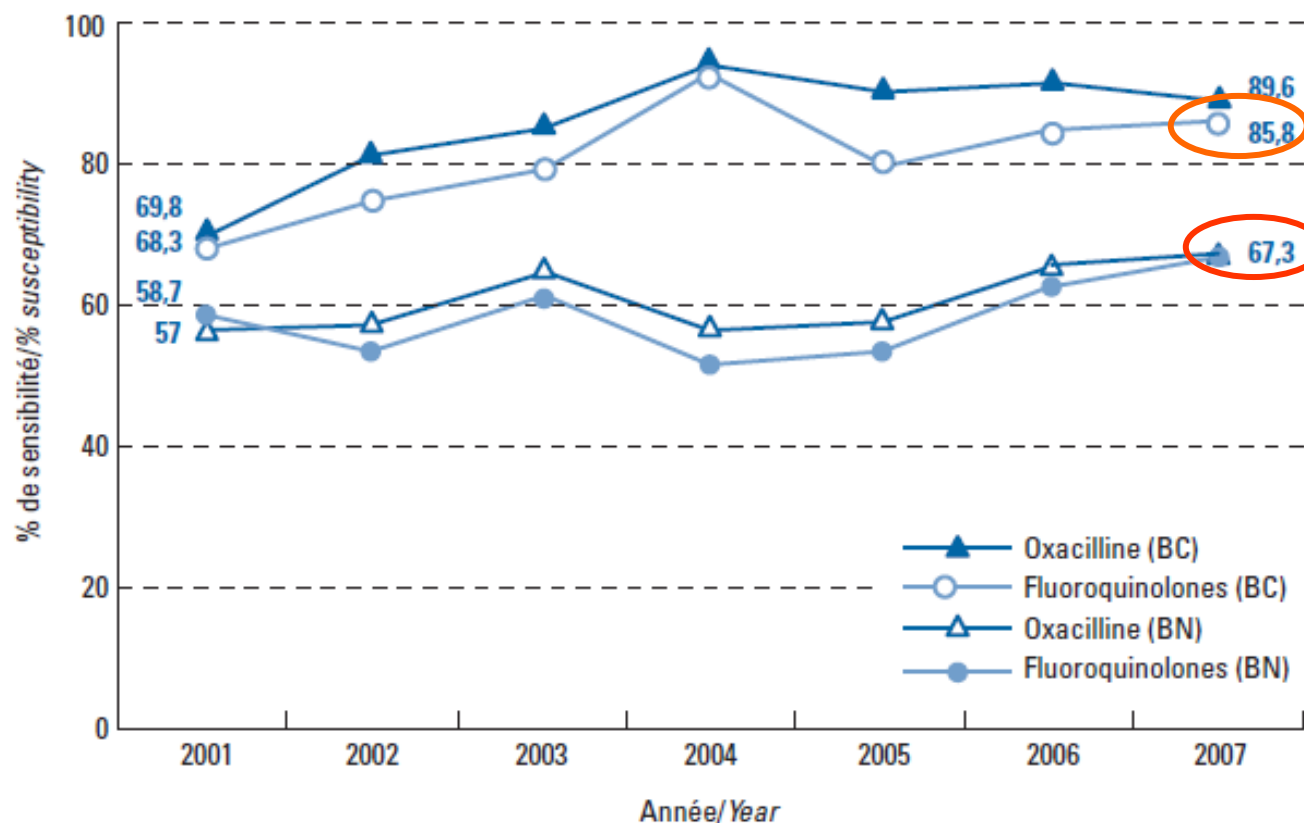


S. aureus en France



Figure 3.8
Staphylococcus aureus:
sensibilité (%) aux
antibiotiques, souches
responsables de
bactériémies
communautaires (BC)
et nosocomiales (BN)

Staphylococcus aureus:
susceptibility
(%) to antibiotics of
strains isolated from
hospital- (BN) or
community-acquired
(BC) bacteraemia
(réseau Ile-de-France,
2001 à 2007).
Cf. Tableau 3.14



SAMS



Tableau 3.15b - *Staphylococcus aureus* : sensibilité (%) aux antibiotiques des souches sensibles (SASM) à la méticilline et responsables de bactériémies nosocomiales
Table 3.15b - *Staphylococcus aureus*: susceptibility (%) to antibiotics of methicillin-susceptible (MSSA) strains isolated from hospital-acquired bacteraemia (réseau Ile-de-France, 2001 à 2007)

Antibiotique/Antibiotic	SASM/MSSA						
	Nosocomial						
	2001 (n=99)	2002 (n=91)	2003 (n=114)	2004 (n=137)	2005 (n=116)	2006 (n=111)	2007 (n=103)
Kanamycine	-	-	-	-	95,7	94,9	98,1
Gentamicine	100,0	98,9	97,4	100,0	99,1	100,0	99,0
Tobramycine	99,0	92,3	97,4	97,8	95,7	98,1	98,9
Erythromycine	81,8	83,5	87,7	91,8	77,6	78,4	80,6
Pristinamycine	99,0	100,0	99,1	100,0	100,0	99,1	100,0
Rifampicine	99,0	98,9	98,2	99,3	98,3	98,2	98,1
Acide fusidique	92,9	95,6	100,0	94,9	94,8	98,2	99,0
Fluoroquinolones	96,0	93,4	89,5	85,4	92,2	93,7	94,2
Vancomycine	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

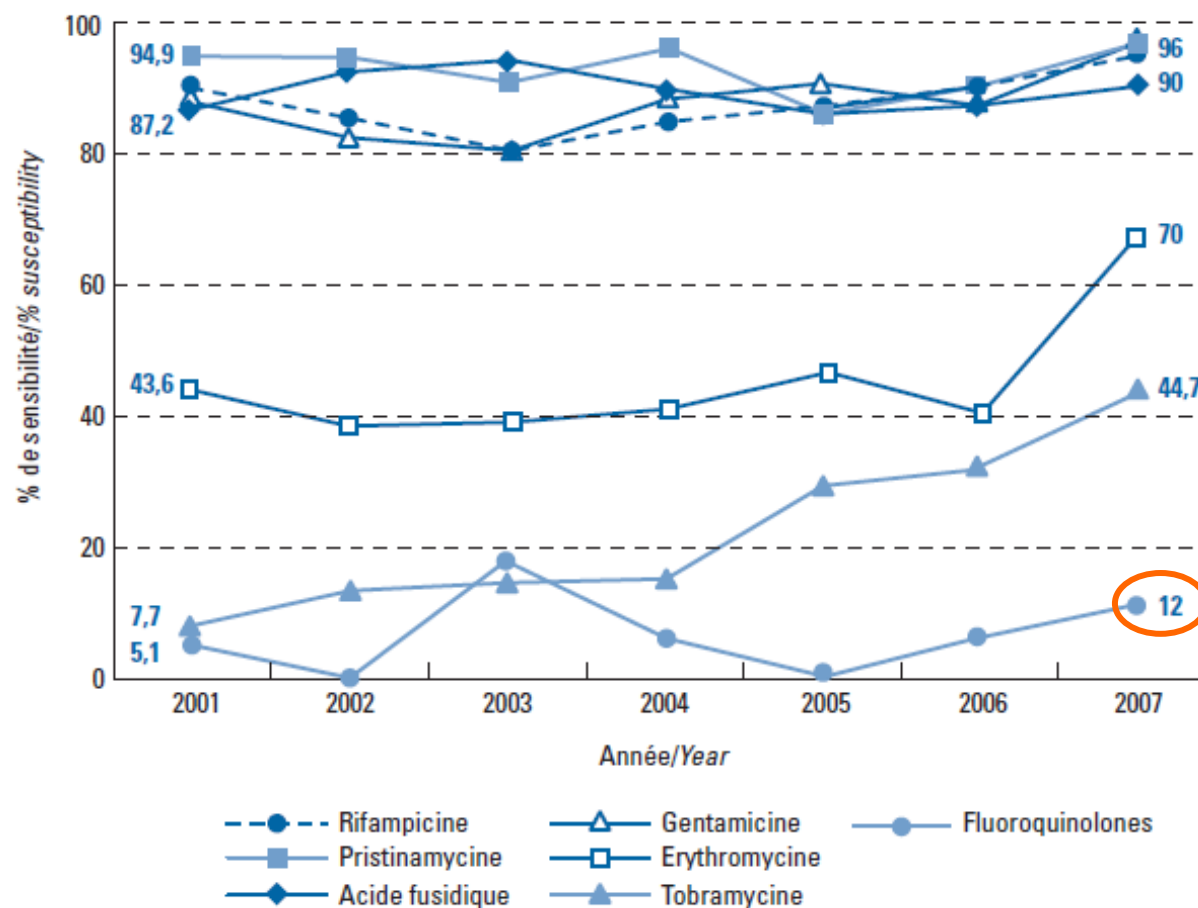
- : non disponible/not available

SAMR



Figure 3.9
Staphylococcus aureus:
 sensibilité (%)
 aux antibiotiques
 des souches
 résistantes (SAMR)
 à la métilcilline et
 responsables de
 bactériémies
 nosocomiales

Staphylococcus aureus:
 susceptibility (%) to
 antibiotics of
 methicillin-resistant
 (MRSA) strains isolated
 from hospital
 bacteraemia (réseau
 Ile-de-France,
 2001 à 2007).
 Cf. Tableau 3.15c

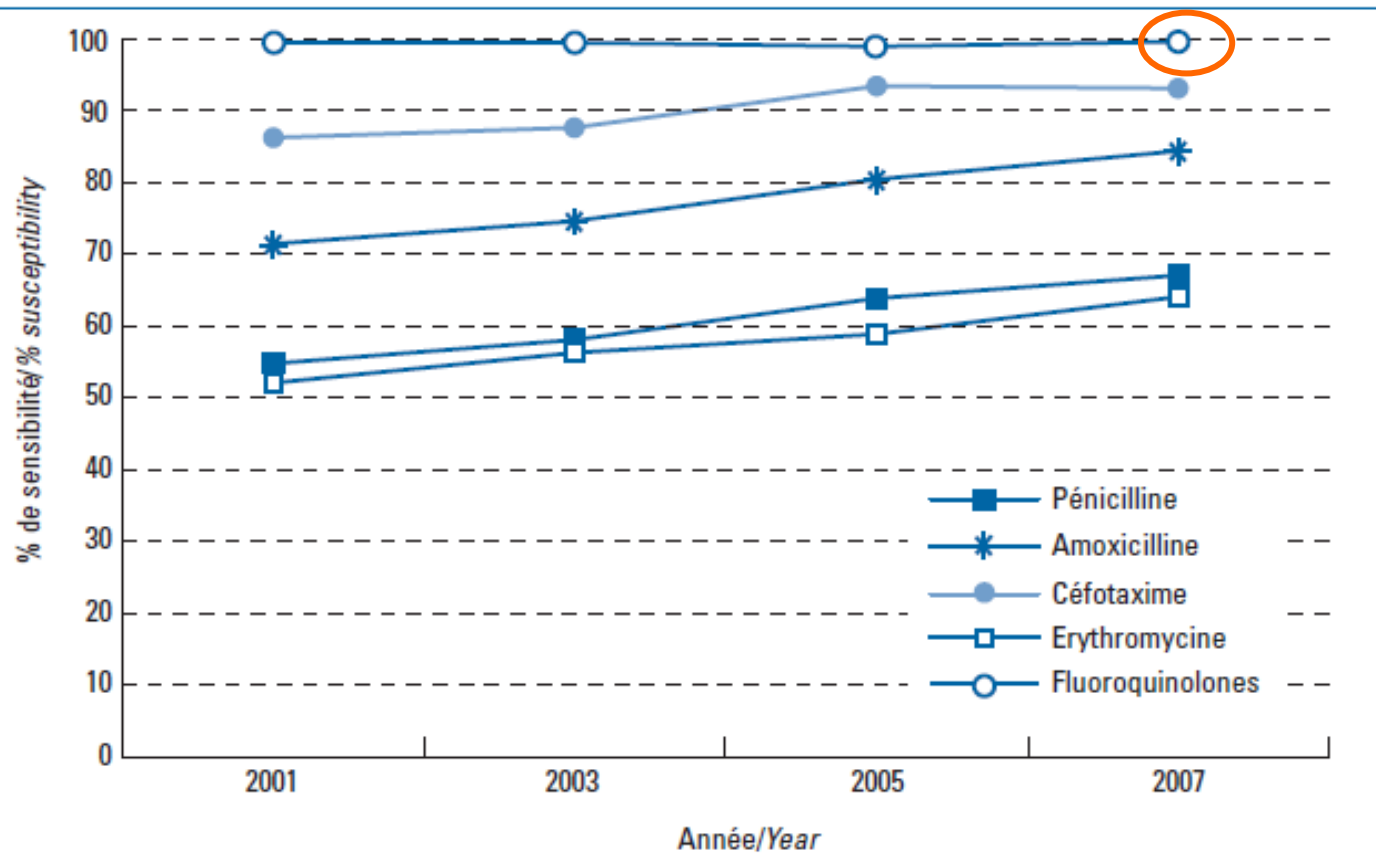


S. pneumoniae en France



Figure 3.22
Streptococcus pneumoniae : sensibilité aux antibiotiques (%) des souches responsables d'infections invasives (bactériémies et méningites) chez l'adulte (> 15 ans)

Streptococcus pneumoniae: susceptibility (%) to antibiotics of strains isolated from bacteraemia and meningitis in adults (>15 y.o.) (CNR des Pneumocoques et Observatoires Régionaux du Pneumo-coque, 2001-2007).
Cf. Tableau 3.35





Indications

- Les fluoroquinolones :
 - Diffusent partout,
 - Ont un large spectre,

- Donc indications larges :
 - Partout !
 - ou presque... (LCR),
 - Beaucoup de bactéries cibles.



Principales indications

- Bactéries cibles :
 - Entérobactéries ++
 - Staphylocoques (SAMS, SCN),
 - Intracellulaires,
 - Pneumocoque pour FQAP.

- Principales indications :
 - Infections urinaires,
 - Infections osseuses,
 - Infections abdominales (ATTENTION anaérobies),
 - Infections broncho-pulmonaires et sinusites (FQAP).

Infections urinaires



CYSTITE AIGUË SIMPLE

Examen recommandé : bandelette urinaire (BU).

- **Traitement probabiliste :**
 - en 1^{ère} intention : fosfomycine trométamol, en dose unique ;
 - en 2^{ème} intention :
 - nitrofurantoïne, pendant 5 jours,
 - ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) en dose unique ou pendant 3 jours.

CYSTITE

Examen

- **Tra**
 - en
 - en

EVITER FLUOROQUINOLONES si :

- prise de FQ dans les 6 mois précédents (probabiliste),
- résistance aux quinolones 1^{ère} génération (ATBgramme)

- **Traitement après obtention de l'antibiogramme, s'il peut être différé de 48h :**
 - amoxicilline,
 - ou amoxicilline-acide clavulanique,
 - ou céfixime,
 - ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine, voire énoxacine, loméfloxacine, norfloxacine),
 - ou nitrofurantoïne,
 - ou pivmécillinam,
 - ou sulfaméthoxazole-triméthoprim.

Durée totale de traitement : ≥ 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne (≥ 7 jours). Selon les situations, le traitement peut être prolongé.

Infections urinaires



PYELONEPHRITE AIGUË (PNA) SIMPLE

Examens recommandés : BU, ECBU et, dans les 24h, échographie systématique des voies urinaires.

- **Traitement probabiliste :**
 - céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) : ceftriaxone (IV/IM/sous-cutanée) ou céfotaxime (IV/IM) ;
 - **ou fluoroquinolone** per os (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) ou IV si la voie orale est impossible.
- Si sepsis grave : hospitalisation et ajout initial d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1 à 3 jours.

- **Traitement de relais par voie orale après obtention de l'antibiogramme :**

amoxicilline

EVITER FLUOROQUINOLONES si :

- prise de FQ dans les 6 mois précédents (probabiliste),
- résistance aux quinolones 1^{ère} génération (ATBgramme)

Durée

PROSTATITE AIGUË

Examens recommandés : BU, ECBU et une échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne, en urgence.

- **Traitement probabiliste :** idem PNA simple
- **Traitement de relais par voie orale après obtention de l'antibiogramme :**
 - **fluoroquinolone** (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine),
 - ou sulfaméthoxazole-triméthoprim.

Durée totale de traitement : de 14 jours (forme paucisymptomatique à bactérie très sensible) à au moins 3 semaines, selon le contexte.

Infections génitales ?



Octobre 2008



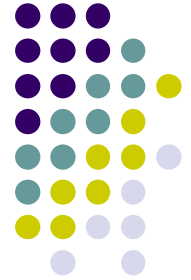
MESSAGES CLÉS

- L'évolution de la résistance du gonocoque aux quinolones ainsi que sa diminution de sensibilité aux céphalosporines imposent d'actualiser la prise en charge des urétrites et cervicites non compliquées.
- Toute suspicion de gonococcie nécessite un prélèvement microbiologique : **Gonocoques :**
- Les pénicilline (et les quinolones dont la ciprofloxacine) **40% R à la ciprofloxacine !!!** ne doivent plus être utilisées pour le traitement de première intention des urétrites et cervicites à *Neisseria gonorrhoeae*.
- Le traitement anti-gonococcique repose sur la ceftriaxone. La spectinomycine est utilisée en cas de contre-indication aux bêta-lactamines et le céfixime en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale.
- Un traitement anti-*Chlamydia* doit être systématiquement associé.



Infections génitales ?

- Salpingite :
 - Association :
 - C3G,
 - Doxycycline,
 - Metronidazole.
 - Amox + Ac Clav + FQ n'est plus recommandé car :
 - R des entérobactéries vis-à-vis Amox + Ac Clav,
 - R des gonocoques vis-à-vis FQ (40%).



Infections osseuses

- Sur documentation,
- Bithérapies ++
 - Car risque d'émergence de résistance ++
 - Attention : « fausses bithérapies » en début de ttt.
- Utiles ++
 - Bonne diffusion osseuse,
 - Voie orale.



Infections abdominales

- Diarrhées entéro-invasives :
 - Shigelles,
 - Salmonelles.
- Thyphoïde,
 - ATTENTION : résistance !!!!!
- (Alternative aux aminosides dans péritonites).

Infections broncho-pulmonaires



Juillet 2010



Tableau 3 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires de l'adulte en ambulatoire, sans signe de gravité

	Premier choix <i>privilégier le traitement efficace sur S.pneumoniae</i>	Echec à 48 h
Sujet présumé sain, sans signe de gravité <i>Suspicion de pneumocoque (début brutal)</i>	Amoxicilline	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ¹
<i>Suspicion de bactéries « atypiques »³</i>	Macrolide	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télichromycine ² Hospitalisation si deuxième échec
Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité [sujet âgé en institution cf. Tableau 4]	Amoxicilline / acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou ceftriaxone*	Hospitalisation

EVITER FLUOROQUINOLONES si :

- prise de FQ dans les 3 derniers mois
- Institution
- Sujet âgé corticothérapé (tendinopathie)

* IV, IM ou SC, si voie orale impossible

** Hospitalisation : la pristinamycine et la télichromycine étant actives sur le pneumocoque et les bactéries atypiques, leur échec doit conduire à une réévaluation diagnostique et thérapeutique

Infections broncho-pulmonaires



Juillet 2010

MISE AU POINT

Tableau 4 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires non graves, hospitalisées (service d'urgence ou de médecine), situation générale

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
Arg Suj suj	EVITER FLUOROQUINOLONES si : - prise de FQ dans les 3 derniers mois -Institution -Sujet âgé corticothérapé (tendinopathie)	
Pas Suj	ou télichromycine ²	
Sujet âgé* Sujet avec co-morbidité(s)	Amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine) ¹	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ¹
		Réévaluation

* y compris en institution

Infections broncho-pulmonaires



Juillet 2010

MISE AU POINT

Tableau 5 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)

Sujet jeune ou sujet âgé	CSC (céfotaxime IV ou céftriaxone IV)
Sujet	EVITER FLUOROQUINOLONES si :
Facte	- prise de FQ dans les 3 derniers mois
Pseu	-Institution
muc	-Sujet âgé corticothérapé (tendinopathie)
d'exa	
P. ae	
	aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours
	+ antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) ¹

Infections broncho-pulmonaires



Juillet 2010

MISE AU POINT

Tableau 9 : Exacerbations de BPCO : Indications et choix de l'antibiothérapie

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation	Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
En con Abs Dys	EVITER FLUOROQUINOLONES si : - prise de FQ dans les 3 derniers mois -Institution -Sujet âgé corticothérapé (tendinopathie)	
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30%	ou pristinamycine ou télichromycine ¹ Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine)

* L'émergence de souches sécrétrices de bêtalactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation
 Remarque : compte tenu des études, aucune hiérarchisation des molécules n'a pu être établie au sein de chaque groupe.

Infections respiratoires hautes ?



L'amoxicilline est recommandée en première intention dans les infections respiratoires hautes

	Otite moyenne aiguë	Sinusite	Angine à streptocoque A
Enfant	80-90 mg/kg] pendant 8-10 jours (< 2 ans) et 5 jours (> 2 ans)	80-90 mg/kg] pendant 8-10 jours	50 mg/kg] (après 30 mois) pendant 6 jours
Adulte	2-3 g/j pendant 5 jours	2-3 g/j pendant 7-10 jours	2 g/j pendant 6 jours

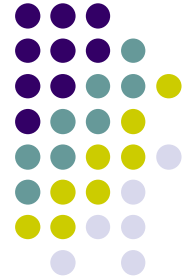
Si le temps entre les 3 prises quotidiennes d'amoxicilline ne peut être équidistant (environ 8 h), il est préférable de répartir la dose journalière en 2 prises.

Les autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable. Ils peuvent être prescrits dans les situations suivantes :

	Otite moyenne aiguë	Sinusite	Angine à streptocoque A
Allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines	Adulte : céfuroxime-axétil ou cefpodoxime ou cefotiam Enfant : cefpodoxime		
Contre-indication aux bêta-lactamines*	Adulte : pristinamycine ² ou cotrimoxazole** ou lévofloxacine Enfant : cotrimoxazole** ou érythromycine-sulfafurazole	Adulte : pristinamycine ou tétracycline Enfant : cotrimoxazole**	Macrolide : azithromycine, ou clarithromycine, ou josamycine
Echec	Amoxicilline – acide clavulanique ou lévofloxacine ou moxifloxacine si échec en cas de sinusite maxillaire		

* Bêta-lactamines = pénicillines + céphalosporines

** cotrimoxazole = triméthoprime-sulfaméthoxazole



Autres indications

- Charbon,
- Œil : endophtalmie purulente.

- Tuberculose :
 - Souches MDR
 - Moxifloxacin ++
- Mycobactéries atypiques.

- Mucoviscidose.

- *P. aeruginosa* : Ciprofloxacine



Contre-indications

- ATCD d'intolérance aux FQ,
- Déficit G6PD,
- Grossesse et allaitement,
- Enfant :
 - Selon rapport bénéfice/risque,
 - Pas de CI absolue.

Effets secondaires



- Arrêt développement pour effets secondaires graves :

1982	Temafloxacine
1996	Sparfloxacine
1999	Trovafloxacine
1999	Grepafloxacine
1999	Clinafloxacine
2006	Gemifloxacine

SHU - hypoglycémie
Phototoxicité, espace QT
Hépatotoxicité
Espace QT
Phototoxicité
Métabolismes

A relativiser...



Pénicilline	: Choc anaphylactique mortel	0.002 %
Chloramphenicol	: Aplasie mortelle	0.005 %
	Aminosides	: Néphrotoxicité
	6 à 14 %	
Vancomycine	: Néphrotoxicité	5 %
Céphalosporines	: Transaminases	15 %
Amox + inhib.	: Cholestase	0.002 %
Temafloxacin	: Syndrome hémolytique	0.056 %
Trovafloxacin	: Toxicité hépatique	0.0037 %



Effets secondaires

- Tendinopathies :
 - Risque de rupture tendon d'Achille,
 - Pefloxacine ++
 - Sujets âgés + corticothérapie.

 - Hépatotoxicité :
 - Insuffisance hépato-cellulaire : RARE +++++
 - Cholestase anictérique.
- surveillance bio si ttt prolongé (os).



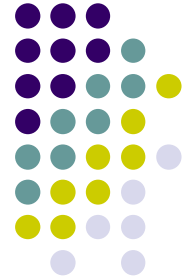
Effets secondaires

- Phototoxicité,
- Allongement intervalle QT, torsade de pointe
 - Éviter association avec ttt bradycardisants ou allongeant QT,
 - Moxifloxacine : CI si risque.
- Troubles neuro-psychiques :
 - Confusion chez âgé ++
 - Convulsions : risque augmenté si assoc aux AINS.



En pratique

- FQ = classe d'antibiotique irremplaçable
 - Diffusion ++
 - Spectre large (et récemment élargi : FQAP),
 - Bactéricidie,
 - Simplicité d'utilisation :
 - Voie orale,
 - Traitements plus courts (infections urinaires).
- À préserver +++
 - Émergence de résistance +++++



Pour les préserver...

- Sont souvent une alternative...
 - Donc sont remplaçables !
- Si on les utilise, il faut le faire correctement :
 - Respect des indications et non indications,
 - À éviter en probabiliste si ttt préalable par FQ,
 - À éviter après ATBgramme si R à Ac Nalidixique,
 - ASSOCIATIONS +++
 - Staphylocoques,
 - *P. aeruginosa*,
 - Os.
 - Doses correctes,
 - Surveillance tolérance.