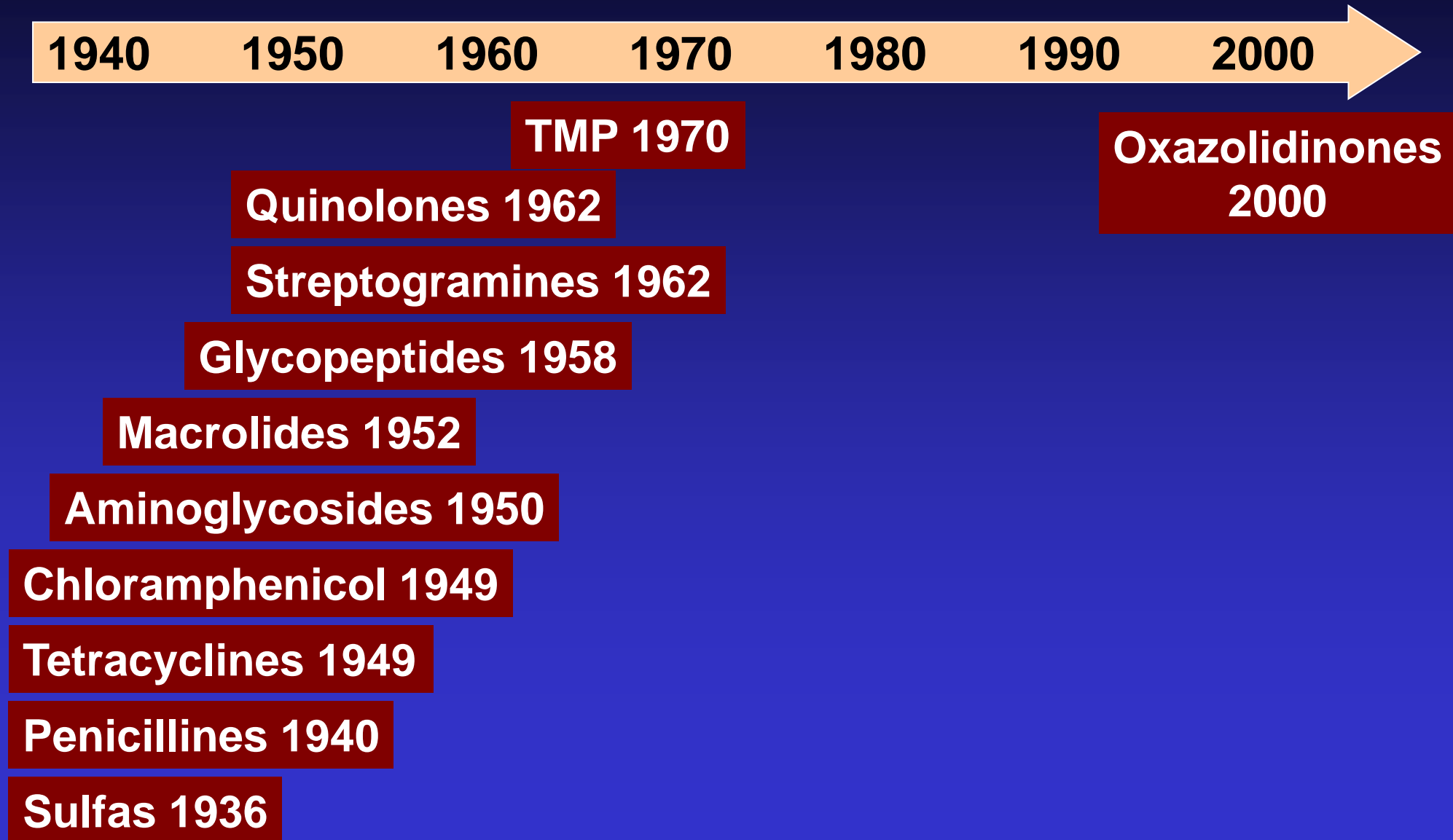


# Quinolones

# Introduction des nouvelles classes d'antibiotiques



# Fluoroquinolones

**1962 : Acide nalidixique**

**1975 : Acide pipémidique**

**1976 : Fluméquine, 1ère F.Q**

Systemique

Urinaires

**1985 : Pefloxacine**

**1985 : Norfloxacine**

**1986 : Ofloxacine**

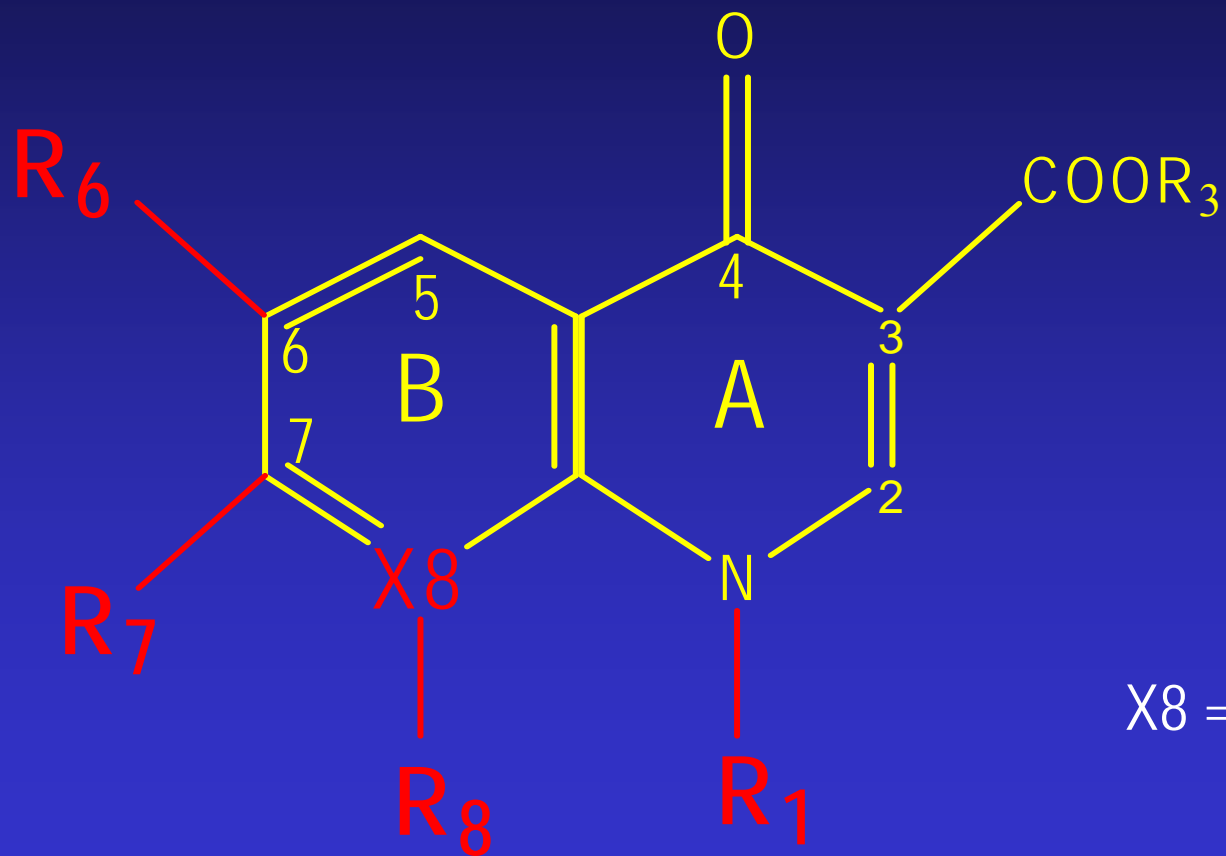
**1986 : Enoxacine**

**1987 : Ciprofloxacine**

**1987 : Lomefloxacine**

**1994 = Nouvelles fluoroquinolones**

# Structure des quinolones



X8 = C ou N

# Les fluoroquinolones

## Le cimetière des quinolones

1982	Temafloxacin	SHU - hypoglycémie
1996	Sparfloxacin	Phototoxicité, espace QT
1999	Trovafloxacin	Hépatotoxicité
1999	Grepafloxacin	Espace QT
1999	Clinafloxacin	Phototoxicité

## Les sursis

Gemifloxacin

## Les rescapées

1998	Levofloxacin
1999	Moxifloxacin
1999	Gatifloxacin (USA)

# Pharmacocinétique (1) (500 mg)

	<b>Liaison protéines</b>	<b>Cmax mg/l</b>	<b>Biod. (%)</b>	<b>t1/2 (h)</b>
CIP	35	2.0	85	3-6.9
LEV	24-38	5.0	85-95	4-8
MOX	30-45	4.0	86	13
NOR	15	2.0	80	3-7.4
PEF	25	7.5	83	6-14
OFL	8-30	8.5	85-95	3-7
SPA	45	1.5	40-60	16-22

# Pharmacocinétique (2)

## Excrétion (% dose)

	urines		bile/fèces
	formes inchangée	métabolite	
CIP	30-90	10	<1/15-20
LEV	80-90	5	-
MOX	30-60	10	15-20
NOR	20-40	10-20	30
PEF	5	55-85	-
OFL	70-90	5-10	3
SPA	5-10	40	1.5/60

# Pharmacocinétique (3)

## Demi-vie sérique (h)

CIPROFLOXACINE	826
LEVOFLOXACINE	91
NORFLOXACINE	205
OFLOXACINE	479
PEFLOXACINE	59

## Pharmacocinétique (4) : serum

	<b>Dose</b>	<b>Cmax</b>	<b>AUC</b>
CIP	100 IV	2.10	2.81
CIP	500 PO	0.46	1.98
NOR	400 PO	0.36	1.35
PEF	400 IV	-	56.1
SPA	100 PO	-	-
TRO	200 PO	2.9	24.4

## Pharmacocinétique (5) : bulle

	<u>Dose</u>	<u>Cmax</u>	<u>AUC</u>	<u>Ratio</u>
<b>CIP</b>	100 IV	0.58	3.40	121
<b>CIP</b>	500 PO	0.28	2.32	117
<b>NOR</b>	400 PO	0.25	1.45	107
<b>OFL</b>	600 PO	3.3	38.8	69
<b>SPA</b>	100 PO	-	-	117
<b>TRO</b>	200 PO	1.2	15.3	63

## Pharmacocinétique (6)

	<b>dosage</b>	<b>temps</b>	<b>[sérique]</b>	<b>[poumon]</b>	<b>ratio P/S</b>
<b>CIP</b>	500 mg/12h	2,6	1,9±0,8	5,6±2,1	3,1±1,2
<b>OFL</b>	200 mg/12h	2,5	1,9±0,2	6,7±1,1	3,5±0,4
<b>PEF</b>	400 mg/12h	1	9,9±3,6	19,8±8,1	2,1±0,4
<b>SPA</b>	400 mg	5-8	1,9±0,3	10,0±1,4	5,2±0,6

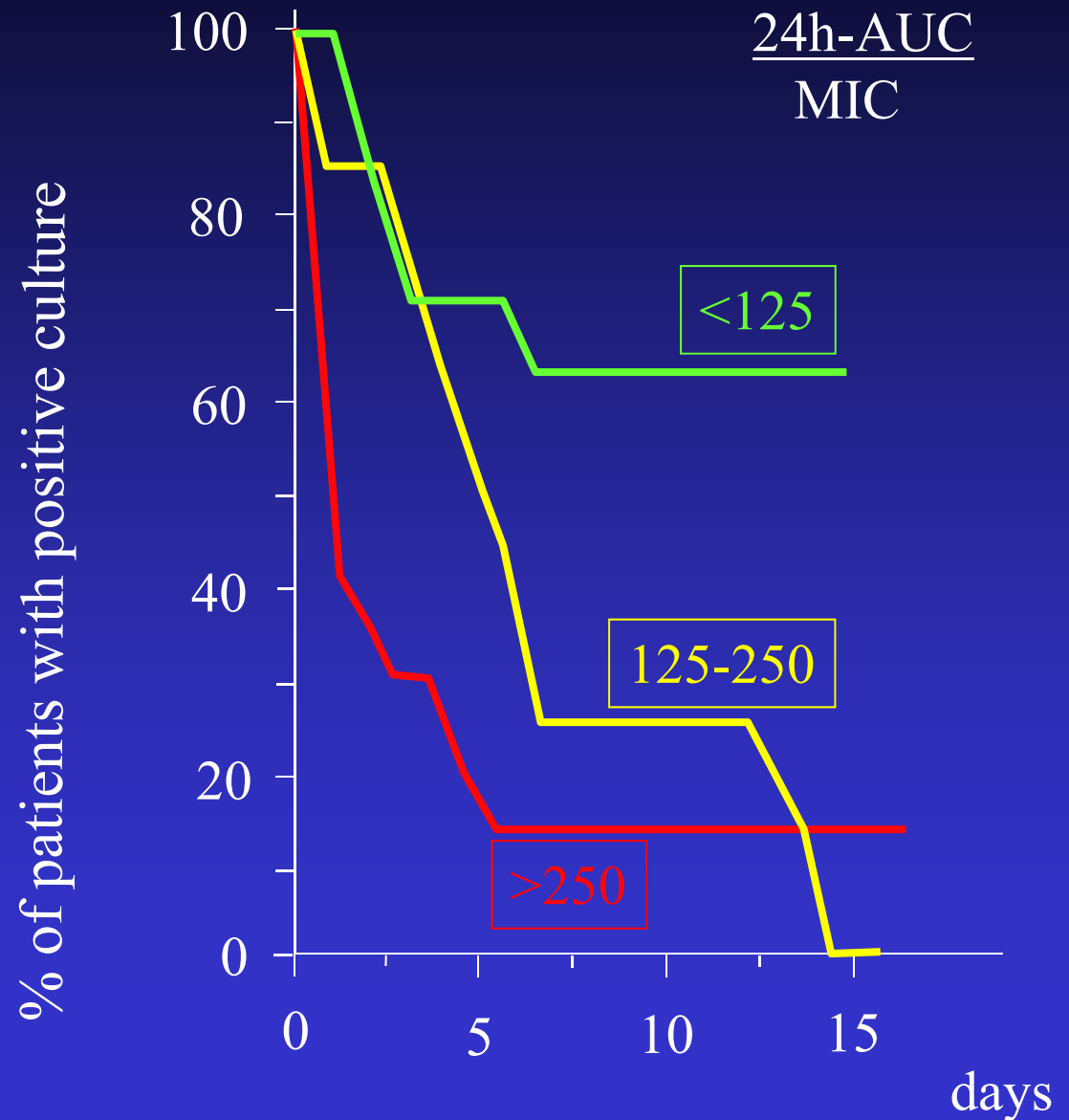
# Pharmacocinétique (7)

## RATIO LIQUIDE DE BULLE/PLASMA

	<b>Cmax</b>	<b>AUC</b>
<b>CIP</b>	0,6	1,2
<b>ENO</b>	0,8	1,1
<b>LOM</b>	0,7	1,0
<b>NOR</b>	0,7	1,1
<b>OFL</b>	0,6	1,2
<b>PEF</b>	0,6	1,0
<b>SPA</b>	0,8	1,2

# Ciprofloxacin in hospital-acquired pneumonia

Démonstration  
du rôle du rapport  
 $ASC_{24h}/CMI$



# Mécanismes d'action

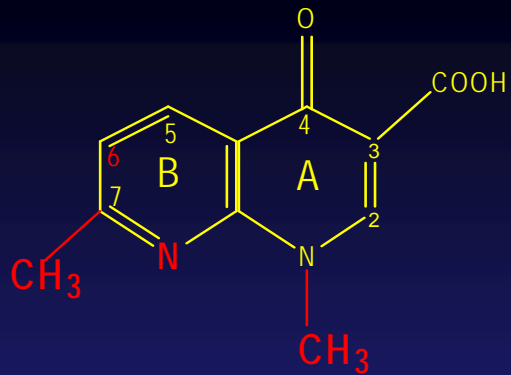
## *Les sites d'action préférentiels*

	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	Gyr	Top	Gyr	Top	Gyr	Top
CIP	X			X		X
SPA	X		X	X		X
LEV	X			X		

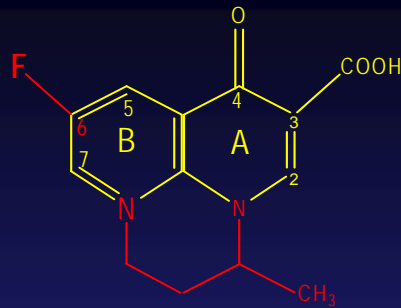
# Spectre d 'activité

## *Généralités (1)*

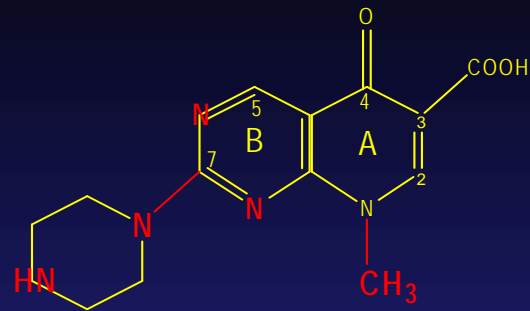
	F-Q	Nouvelles F-Q
<i>S. aureus</i>	S	S
<i>E. faecalis</i>	R	I ou S
<i>E. faecium</i>	R	I
<i>S. pneumoniae</i>	I ou R	S
Streptocoques	I ou R	S



Acide nalidixique

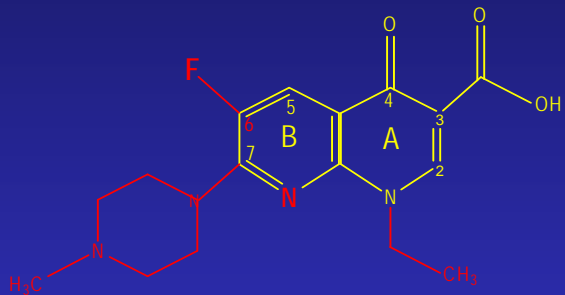


fluméquine

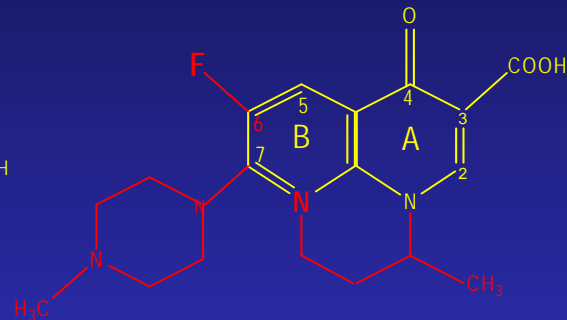


acide pipémidique

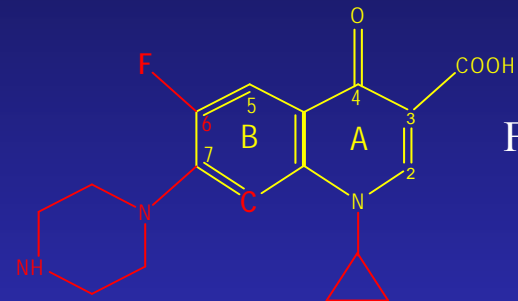
Quinolones  
classiques



péfloxacine  
(méthylnorfloxacine)

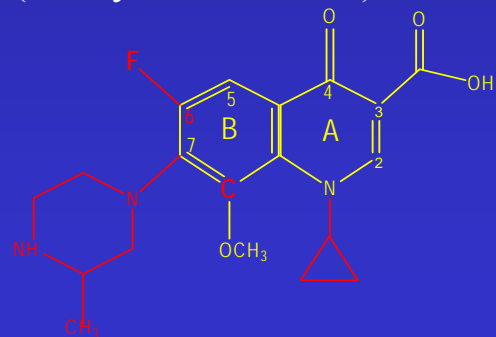


(lev) ofloxacine

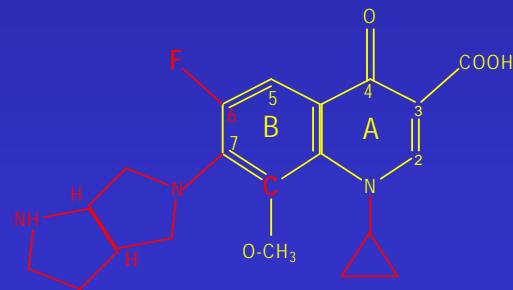


ciprofloxacine

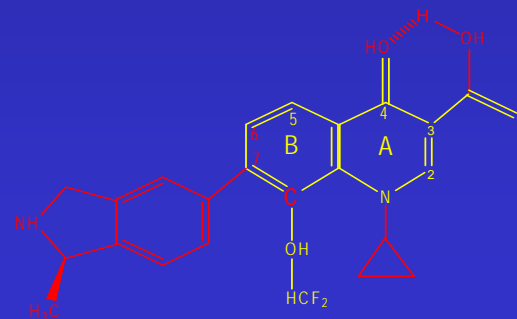
Fluoroquinolones



gatifloxacine



moxifloxacine



garénoxacine

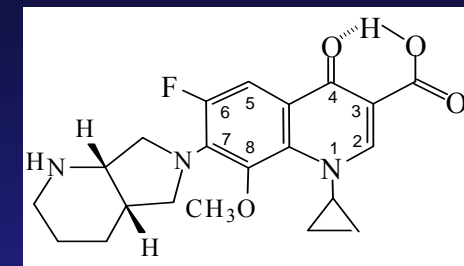
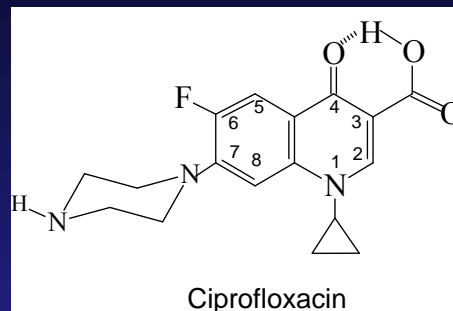
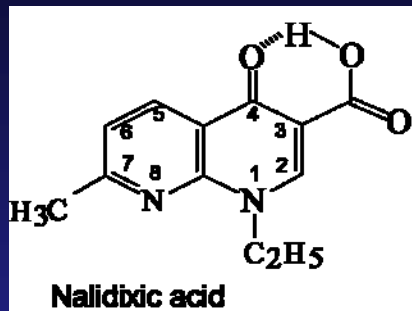
Nouvelles  
fluoroquinolones

# Spectre d'activité

## *Généralités (2)*

	FQ	FQAP
<i>enterobacteriaceae</i>	S	S
<i>Pseudomonas</i>	I/S	I/S
<i>Acinetobacter</i>	S	S
<i>H. influenzae</i>	S	S
<i>Legionella</i>	S	S
<i>C. perfringens</i>	I/R	S
<i>B. Fragilis</i>	R	I/S
<i>Peptostreptococcus</i>	S	S

# Relation structure-activité (CMI en mg/l)



**Acide nalidixique**

**Ciprofloxacin**

**Moxifloxacin**

<i>E.Coli</i>	4	0.01	0,06
<i>S.Aureus</i>	32	0.5	0.03
<i>S.Pneumoniae</i>	> 512	2	0.12

# Spectre d'action

	CMI 50	CMI 90
LEV	0.5	0.5
SPA	0.25	0.25
MOX	0.25	0.25
CIP	1	1
OFL	0.5	1

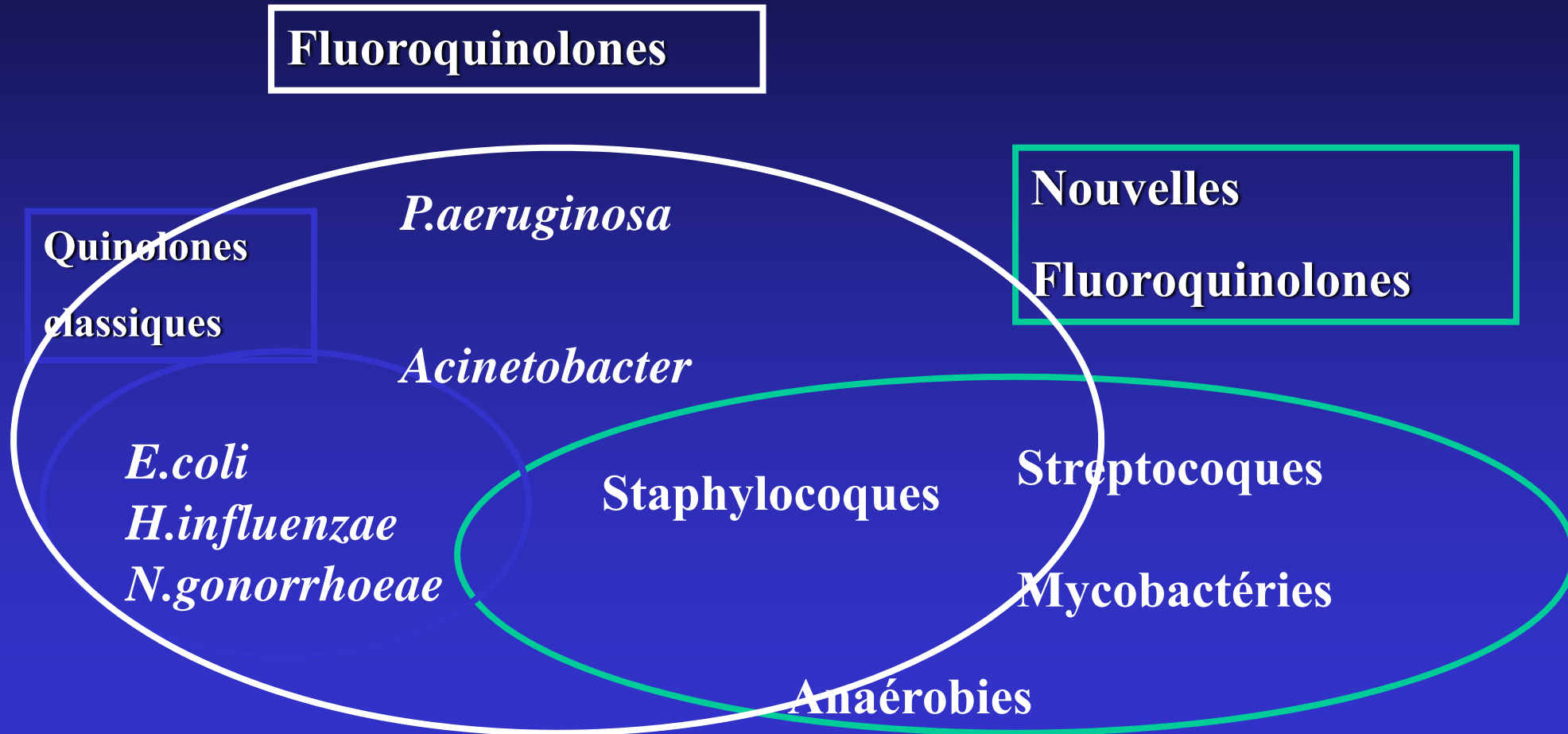
# Spectre d'action

- Activité sur les intracellulaires et apparentés :  
*C. Pneumoniae, C. trachomatis, Ureaplasma*
- Activité sur les mycobactéries typiques et atypiques

# Spectre d 'activité

<i>Ureaplasma</i>	:	0.06 à 1
<i>E. coli</i>	:	0.016 à 0.5
<i>S. aureus</i>	:	0.125 (CMI 90)
<i>Salmonella</i>	:	0.004 à 0.25
<i>Campylobacter</i>	:	0.016 à 16
<i>Shigella</i>	:	0.002 à 0.25
<i>Yersinia</i>	:	0.004 à 0.03

# Spectre naturel d'activité antibactérienne



# Les nouvelles quinolones

## 1) Quinolones sans activité anti pneumococcique

Ac nalidixique, pefloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, enoxacin

## 2) Quinolones avec activité anti pneumococcique marginale

Ciprofloxacin, ofloxacin

## 3) Quinolones avec activité anti pneumococcique

	CMI 50	CMI 90
Levofloxacin	1	2
Sparfloxacin	0,25	0,50
Grepafloxacin	0,25	0,50
Gatifloxacin	0,25	0,50
Moxifloxacin	0,125	0,25
Trovafloxacin	0,125	0,25
Clinafloxacin	0,06	0,125
SB 265-805	0,016	0,016
BMS 284756		0,12

→ CMI à comparer avec les données PK/PD

# Effets indésirables

- Clinique

- Digestif (3-6%) : nausées, vomissements, diarrhée....
- SNC (1-4%) : céphalées, troubles du sommeil, vertiges, psychose, délire...
- Cutanés (0.5-2%) : rash, prurit, phototosensibilisation (retrait de la sparfloxacine)
- Cardiaques : torsade de pointe
- Musculosquelettique(rare): myalgies, tendinopathie, arthropathie

- Biologique

- Hépatique(2-3%) : ↑ transaminases (rars cas d'hépatite fulminante), GGT
- Hématologique : Leucopénie(0.2-3%), éosinophilie(0.2-3%)
- Rénaux(rare) : hématurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale

# Fluoroquinolones : effets secondaires graves

*D 'après P. Veyssier - Symposium FQ - Prague 2000*

<b>Pénicilline</b>	<b>: Choc anaphylactique mortel</b>	<b>0.002 %</b>
<b>Chloramphenicol</b>	<b>: Aplasie mortelle</b>	<b>0.005</b>
<b>Aminosides</b>	<b>: Néphrotoxicité</b>	<b>6 à 14 %</b>
<b>Vancomycine</b>	<b>: Néphrotoxicité</b>	<b>5 %</b>
<b>Céphalosporines</b>	<b>: Transaminases</b>	<b>15 %</b>
<b>Amox + inhib.</b>	<b>: Cholestase</b>	<b>0.002 %</b>

<b>Temafloxacin</b>	<b>: Syndrome hémolytique</b>	<b>0.056 %</b>
<b>Trovafloxacin</b>	<b>: Toxicité hépatique</b>	<b>0.0037 %</b>

# Effets secondaires

## Généralités

### - Relation structure - effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux

Cristallurie

Troubles du SNC

Phototoxicité

### - Indépendance par rapport à la structure :

Arthropathies

# Effets secondaires

## - Atteintes hépatiques

\* Cholestase et/ou insuffisance peu fréquentes :

Ac. Nalidixique

Norfloxacin

Ofloxacin

Levofloxacin

Ciprofloxacin

## - Atteintes sévères : trovafloxacin

140 accidents / 2.5 M traitements

14 hépatites aiguës

6 décès

## Effets secondaires

### - Phototoxicité (%)

Clinafloxacin	3.9
Sparfloxacin	2.2
Moxifloxacin	0.045
Trovafloxacin	0.03
Ciprofloxacin	0.03
Levofloxacin	N.D.

# Effets secondaires

## Intervalle QT et problèmes associés

### \* Allongement QT

Sparfloxacinine : dose dépendant

Trovafloxacinine : non rapporté

Moxifloxacinine : non significative/comparateur

### \* Pré-arythmie (cas rapportés)

Sparfloxacinine : Tachyarythmie ventriculaire

Levofloxacinine : Torsades de pointe

## Effets secondaires

### - Arthropathies - tendinopathies

- \* Fréquence varie de 1 à 14 % selon les séries
- \* Durée probable du traitement va de 7 jours à 2 mois
- \* Possibilités de ruptures spontanées du tendon d'Achille
- \* Molécule la plus incriminée : pefloxacine.  
Les autres sont cependant possibles

# Effets secondaires

## - Arthropathies - tendinopathies :

physiopathologie à partir des données animales (*B. Rouveix - les quinolones en pédiatrie - Flammarion*)

- \* Inhibition de l'ADN mitochondrial des chondrocytes ?

- \* Accroissement de l'émission des radicaux libres par les chondrocytes ?

- Par toxicité directe ? Par stimulation de la sécrétion des cytokines ?

- \* Nécrose ischémique des tendons rompus. Quel mécanisme ?

# Mécanisme d'action des FQ

- Inhibition de la réplication de l'ADN bactérien :
  - Cible intracellulaire :
    - ADN gyrase → Gram -
    - Topo-isomérase IV → Gram +
  - Transport intracellulaire :
    - Passif et rapide, gradient de pH
    - Gram - : porines
- ADN gyrase :
  - Hétérotétramère :
    - 2 sous unités  $\alpha$  :
      - Gène *gyrA*
    - 2 sous unités  $\beta$  :
      - Gène *gyrB*
      - Activité ATP-asiqque
      - Inhibée par la novobiocine et dérivés coumariniques
  - Relaxation de ADN surrenroulé :
    - Formation de super-tours négatifs
    - Accès aux ADNpol

# Mécanisme d'action

## 1 - Inhibition des topo-isomérases

- \* DNA gyrase (Gyr A, Gyr B)

  - > Essentielle pour la réplication de l'ADN

  - > Maintien du sur-enroulement de l'ADN

- \* Topo-isomérase IV (Par C, Par E, ou GrlA, GrlB)

  - > Détache les structures de l'ADN nouvellement synthétisée

## 2 - Stabilisation de la liaison

- \* Topo-isomérase-ADN, par formation d'un complexe tertiaire FQ-ADN-gyrase

# Bactéricidie

- Dose dépendante
- 2 mécanismes :
  - Inhibition de la synthèse
  - Induction d'une réponse SOS
- Régulon SOS :
  - Normalement réprimé par LexA
  - Signal inducteur : exposition de brins libres d'ADN
  - Activation de RecA → coupure du répresseur
  - Activation de ~ 20 gènes
  - Fonctions système SOS :
    - Réparation de ADN
    - ↑ nb erreurs dans séquences réparées
    - Exonucléases : filamentation de ADN ou lyse de ADN
  - Mort de la bactérie
  - Rôle important dans l'évolution des espèces bactériennes
- Effet post-antibiotique :
  - Maintien d'une absence de recroissance bactérienne alors que ATB absent ou  $[C] < CMI$

# Mécanismes de résistance aux FQ

Modification des enzymes cibles

Topoisomérase IV  
Séquençage des chromosomes

DNA Gyrase  
Réplication  
Recombinaison  
Transcription De l'ADN

Modification de l'accumulation  
intracytoplasmique

Modification des porines  
et/ou  
du LPS

Mécanisme d'efflux

Plasmides  
QnrA, QnrB, QnrS

# Transfert de la résistance aux FQ entre différentes espèces de streptocoques

Espèce donatrice	Fréquence de transformants	Taux d'homologie (%)
	<i>S. pneumoniae</i>	QRDR de ParC
<i>S. mitis</i>	$5.10^{-2}$ à $5.10^{-3}$	91
<i>S. oralis</i>	$5.10^{-3}$	95
<i>S. sanguis</i>	$5.10^{-5}$	85
<i>S. constellatus</i>	$10^{-8}$	81
<i>S. mutans</i>	-	ND

L. Gutmann, ICAAC 1998

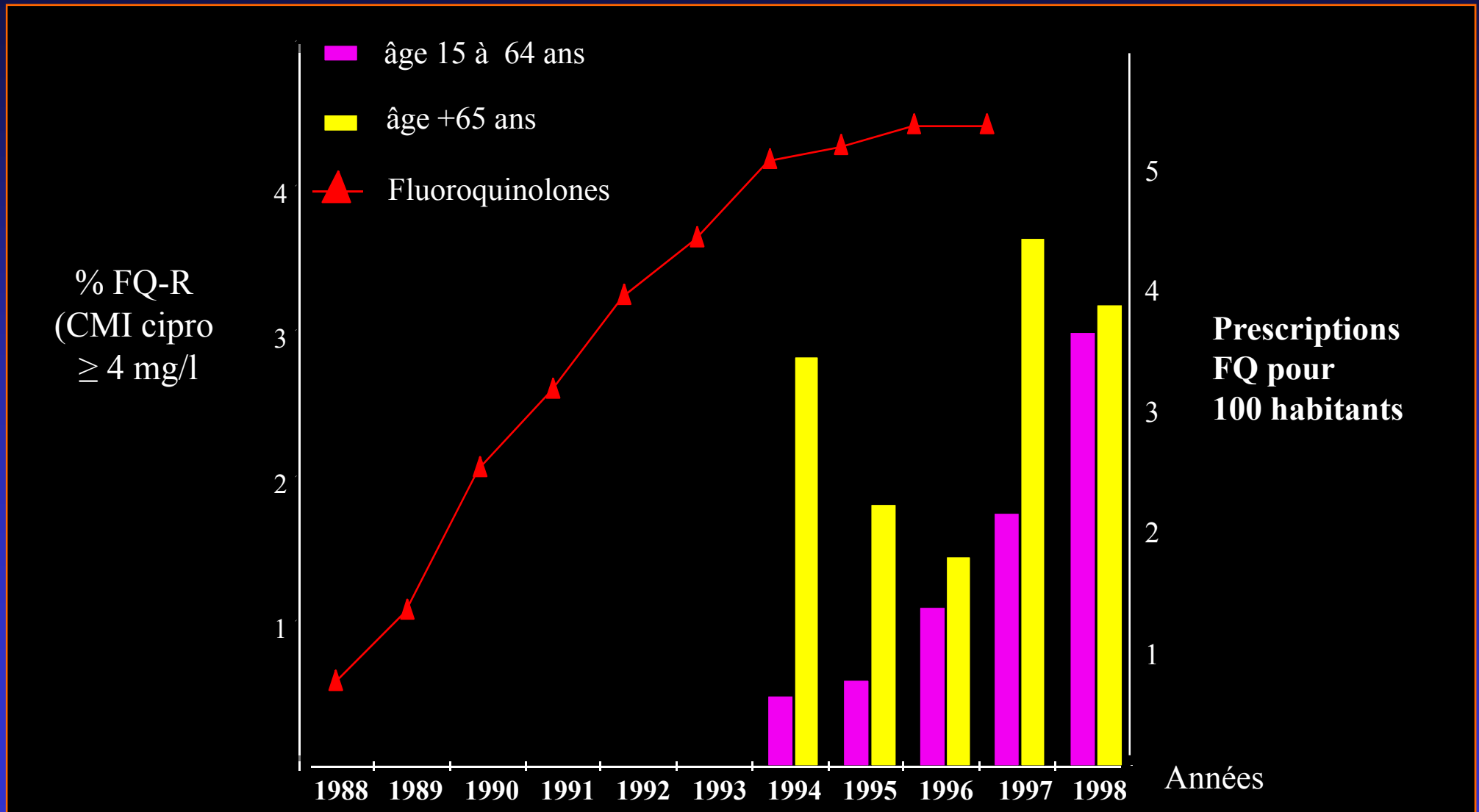
# Corrélation entre résistance de *S. viridans* et utilisation antérieure des FQ

Utilisation antérieure	CMI de Cip		Total
	$\geq 4$	$< 4$	
Oui	5	16	21
Non	0	23	23
Total	5	39	44

# Facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones chez *S. pneumoniae*

Évolution 1988 - 1998 (Canada)

Chen, NEJM, 1999; 341: 233-9



# Pompe à efflux actif

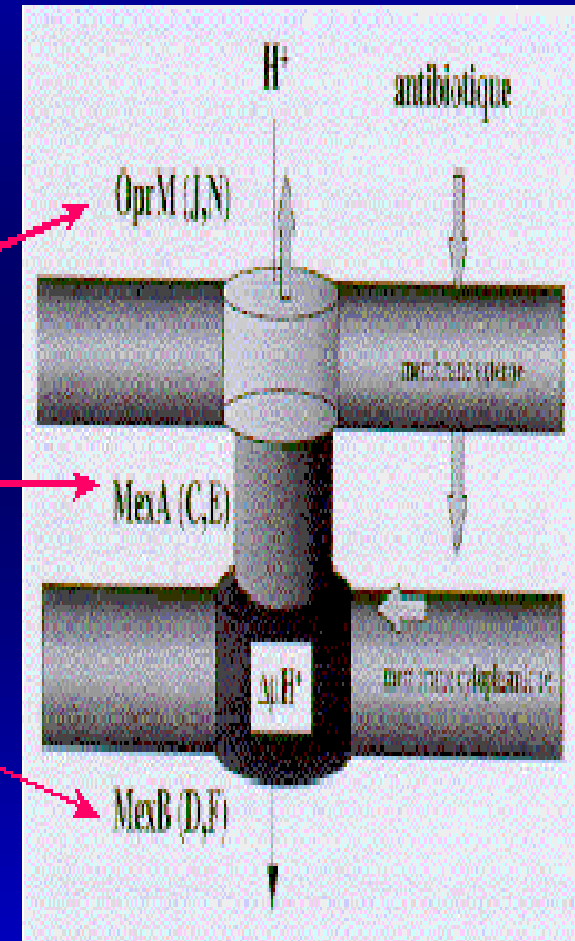
- *P.aeruginosa*
  - 4 pompes à efflux décrites
    - **MexAB-oprM**
    - **MexCD-oprJ**
    - **MexEF-oprN** :
    - **MexXY**

Association de 3 composants:

Protéine de membrane externe

Protéine périplasmique

Protéine de membrane cytoplasmique (pompe)



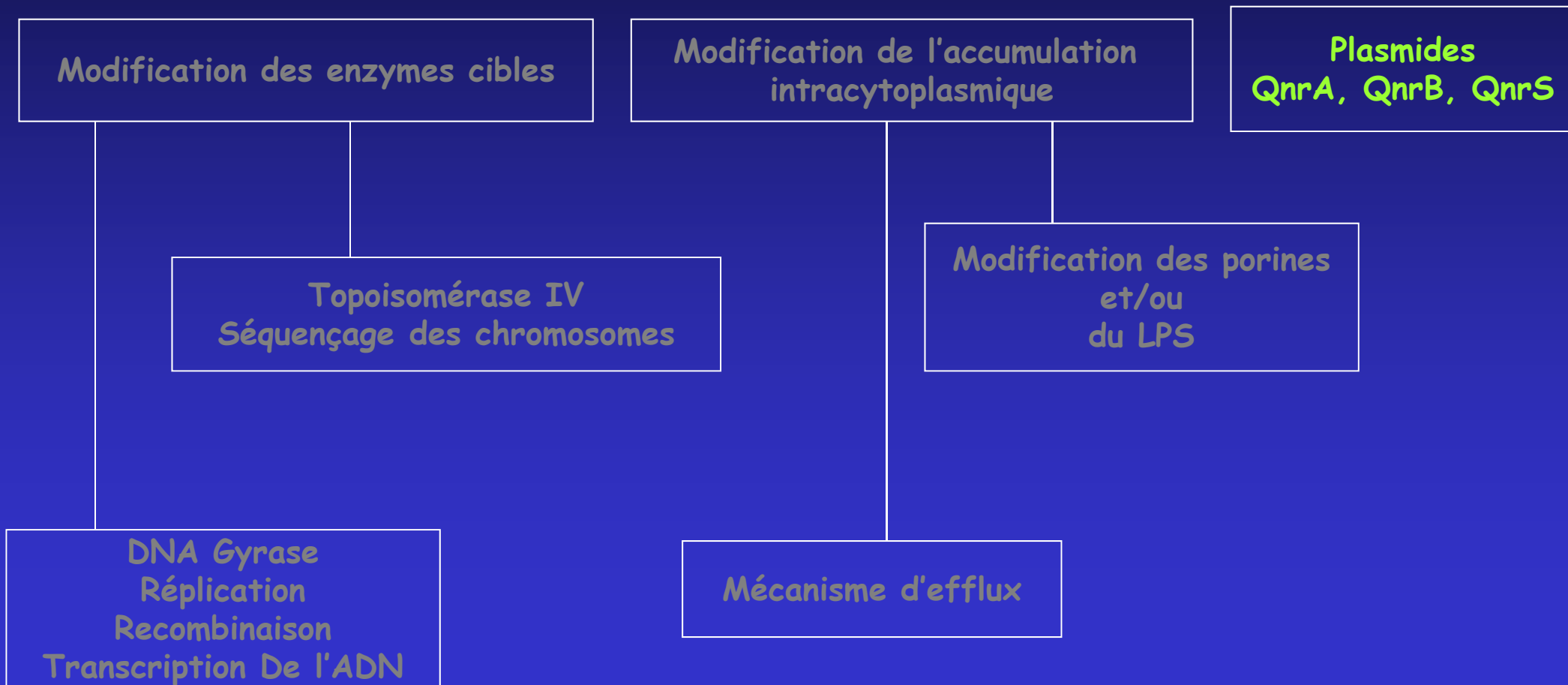
# Pompe à efflux actif

- Constituée de 3 composants indispensables :
    - Protéine de la membrane cytoplasmique (pompe)
      - MexB, MexD, MexF, ou MexY
    - Protéine de membrane externe :
      - OprM, OprJ, OprN
    - Protéine de liaison périplasmique ou protéine de fusion :
      - MexA, MexC, MexE, MexX
- } Transport des FQ
- L'activité de la pompe est inhibée par un inhibiteur pompe à efflux type CCCP (carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone)
  - Expression de l'efflux variable
    - mutations de répresseurs (*mexR*, *mexT*, *mexZ*..)
    - hyperexpression du système d'efflux
  - ↑ R vis à vis de l'ensemble des substrats de la pompe (CMI x facteur 2 à 32)

# Modifications des porines et/ou du LPS

- Altération de l'expression :
    - des protéines de membrane externe
    - du lipopolysaccharide
  - LPS :
    - Rôle de la composition du LPS dans l'accumulation des quinolones étudié sur de nombreuses bactéries :
      - Résultats peu clairs
      - Contradictaires
    - Hypothèse :
      - *P.aeruginosa* : ↑ du LPS → barrière dirigée préférentiellement contre les quinolones hydrophiles
  - Porines :
    - ↓ perméabilité :
      - ↓ partielle ou complète de l'expression des porines
      - *Salmonella* : absence d'expression de la porine OmpF
- Diminution de la perméabilité  
Résistance aux quinolones

# Mécanismes de résistance aux FQ



# Résistance plasmidique aux quinolones

- Nouveau mécanisme :
  - Décrit 1<sup>ère</sup> fois en 1987 chez *S.dysenteriae* : R plasmidique à acide nalidixique
  - 1998 :
    - *K.pneumoniae* (USA) : R ciprofloxacine
    - Plasmide pMG252 : R quinolones,  $\beta$  lactamines, glycosides, sulfamides, chloramphenicol
- pMG252 :
  - Gène *qnr*  $\rightarrow$  protéine QNR (218 AA)
  - Famille des protéines à motifs pentapeptidiques répétés
- Protéine QNR :
  - Protège l'ADN de la liaison aux quinolones : compétition pour l'accessibilité de ADN gyrase
  - Diminuant ainsi l'efficacité des quinolones
- Souches asiatiques isolées :
  - Association fréquente avec BLSE et céphalosporinases plasmidiques

# Déterminants Qnr

- **Déterminant qnrA1**
  - Protège l'ADN gyrase et éventuellement la topoisomérase IV de l'action inhibitrice des quinolones
- **QnrA2 :**
  - Souche chinoise de *K.oxytoca*
  - Différence de quelques AA
  - *Shewanella algae*
- **QnrB et variants :**
  - *C.koseri*, *E.coli*, *E.cloacae* et *K.pneumoniae*, USA et Inde
  - 39,5% d'AA identique avec QnrA
  - *Photobacterium profundum* ?
- **QnrS :**
  - *S.flexneri* isolé au Japon
  - 59% de similitude avec QnrA, 37% avec QnrB

# Conclusion

- Emergence puis  $\uparrow$  de prévalence des R acquises :  $\neq$  mécanismes
- R de bas niveau :
  - Haut niveau : effet multiplicatif des mutations
  - Concentrations prévenant les mutations
- R plasmidique :
  - Nouveau mécanisme
  - Important à évaluer en termes d'épidémiologie
  - Surveillance génétique des souches multirésistantes

# Place des nouvelles molécules

Activité pharmacodynamique des fluoroquinolones vis-à-vis de *S. pneumoniae*

	CMI 50/90	Dose mg	C <sub>max</sub> mg/L	C <sub>max</sub> /CMI	AUC mg-h/L	AUC/CMI	T 1/2
Ciprofloxacin	1/1	750	3	3	40	40	6
Lévofloxacin	1/1	500	5,2	5,2	48	48	7,4
Moxifloxacin	0,12/0,25	400	3,2	27/13	35	292/146	9,6
Gatifloxacin	0,25/0,5	400	4,2	17/8	34	136/68	8,4
Gemifloxacin	0,03/0,06	320	1,5	50/25	8,4	280/140	8

---

**S ≤ 1 R > 2**

**Pic/CMI ≥ 12**

**AUC/CMI > 25-250**

**R AUC/CMI > 100**

# Utilisation des quinolones en thérapeutique humaine

- 1967 acide nalidixique
- 1975 acide pipémidique
- 1985 péfloxacine
- 1986 norfloxacin
- 1988 ofloxacin
- 1988 ciprofloxacine
- 1994 sparfloxacin
- 1996 lévofloxacine
- 1997 grépafloracine
- 1998 trovafloxacine
- 2000 moxifloxacine
- 2002 gatifloxacine
- ? gémifloxacine,
- ? garénoxacin....



**Infections urinaires basses**



**Infections urinaires hautes et infections systémiques**



**Infections respiratoires  
± autres infections**

# Indications

## *Généralités*

### *Avantages*

- \* Biodisponibilité  $\simeq$  100 % donc V.O. = I.V
- \* Distribution tissulaire et intracellulaire
- \* Spectre d 'action étendu

### *Inconvénients*

- \* Effets secondaires
- \* Impact écologique

### *Impératif*

- \* Quand décision d 'association, obligation d 'utiliser un
- \* partenaire à pharmacocinétique comparable.
- \* Sinon = fausse association au site de l 'infection

# Principales indications

## Infections urinaires

- Non parenchymateuses
  - traitements monodoses :
    - Ciprofloxacin
    - Ofloxacin
  - traitements courts (3 jours)
    - Lomefloxacin
    - Norfloxacin
- Infections parenchymateuses
  - Pyélonéphrites :
    - monothérapie le plus souvent
    - association : si gravité ou compliqué
  - Prostatites : traitement de référence

# Principales indications

- Infections osseuses et/ou articulaires avec ou sans prothèse
  - En raison de la pharmacocinétique
  - En raison du spectre d 'activité théorique sur les souches sauvages
  - En raison du traitement ambulatoire facile, pour des infections souvent longues à traiter
- Le plus souvent en association pendant la phase initiale du traitement

# Infections Urinaires : cystites

- Cystite aiguë simple : ABT probabiliste (ordre alphabétique) :
  - fosfomycine-trométamol : traitement monodose ,
  - ou un nitrofurane : traitement de 7 jours,
  - ou une **fluoroquinolone** : traitement monodose ou pendant 3 jours
- Cystite compliquée
  - Traitement initial probabiliste par : céfixime, ou nitrofurane, ou **fluoroquinolone**.
  - Sur antibiogramme : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfixime, cotrimoxazole, nitrofurane, pivmecillinam, ou quinolone

# Infections Urinaires : pyélonéphrite aiguë simple

- ABT probabiliste par monothérapie
  - fluoroquinolone PO d'emblée (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) ou par voie IV si PO impossible pendant 7 jours
  - C3G IV/IM (ceftriaxone ou céfotaxime) ou sous-cutanée pour la ceftriaxone (1g) pendant 10 à 14 jours .
- Relais PO selon antibiogramme :
  - amoxicilline pendant 10 à 14 jours
  - amoxicilline-acide clavulanique pendant 10 à 14 jours
  - céfixime pendant 10 à 14 jours
  - cotrimoxazole pendant 10 à 14 jours
  - fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) 7j

# Infections urinaires : pyélonéphrites compliquées

- ABT probabiliste :
  - C3G parentérale (ceftriaxone ou céfotaxime) ,
  - **Fluoroquinolone (ciprofloxacin ou lévofloxacine ou ofloxacine)** .
  - Aminoglycosides : bithérapie limitée dans le temps (2-3 jours) à la phase initiale du traitement.(pyélonéphrite sur obstacle, sepsis sévère, choc septique..).
- Relais PO selon antibiogramme :
  - amoxicilline,
  - amoxicilline-acide clavulanique
  - cotrimoxazole
  - céfixime
  - **fluoroquinolone (ciprofloxacin ou lévofloxacine ou ofloxacine)**

# Infections Urinaires : Prostatites aiguës

- Traitement probabiliste :
  - fluoroquinolones : ciprofloxacin ou lévofloxacin ou ofloxacin PO ou IV ,
  - C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) IV uniquement (Grade A).
  - aminosides possibles si formes sévères, en association
  - cotrimoxazole alternative possible sur documentation

# Principales indications

- Infections intestinales, si décision thérapeutique :
  - \* Salmonellose
  - \* Shigellose

# Autres indications

IST	Uréthrites	]	Attention Résistance
	Salpingites	]	<i>N. gonorrhoeae</i>

Bactériémies, EI à germes sensibles  
(*S. aureus*...)

Surinfections bronchiques chez le  
mucoviscidosique

# Indications : VRS

- Sinusite aiguë de l'adulte
  - Non indiqué sinusite maxillaire
  - Réservé aux localisations à risque de complication :
    - ethmoidale, frontale, sphénoïdale
  - Échec de première antibiothérapie après documentation microbiologique

# Indications : VRB

- Pneumonie aiguë communautaire
  - Incontestable sur *Legionella*
  - Efficace (nouvelle FQ) sur pneumocoque (y compris PSDP)
  - Recommandations :
    - En cas d'échec d'une première intention
    - En cas de PSDP documenté
    - Sujet à risque
- Exacerbation de BPCO
  - en cas d'étiologie bactérienne
  - Patient obstructif à risque
  - Indication en 2ème et 3ème ligne

# Principales indications des fluoroquinolones

	<b>Pef</b>	<b>Nor</b>	<b>Ofl</b>	<b>Cip</b>	<b>Mox</b>	<b>Lev</b>
Sinusites	R	N	C	C	+	+
Bronchites	R	N	N	N	N	N
BPCO	R	N	+	+	+	+
Pneumonie C	R	N	N	N	+	+
Pneumonie N	R	N	?	+	N	N
Urines	+	+	+	+	N	N
Prostatites	+	+	+	+	N	N
Inf Abdominales	+	N	+	S	+	N
Inf Pelviennes	+	N	+	S	+	N
IST (attention gono)	N	+	+	+	+	N
Inf biliaires	N	N	+	N	N	+
Inf intestinales	N	N	+	+	N	+
Ostéoarticulaire	N	N	+	+	N	N
Peau tissus mous	N	N	+	+	N	N

R : restreint, N : non, + : oui, C : communautaire, S : à germes S

# PAC : Sujet Sain : Idéalement .....

Pneumocoque ?  
(début brutal)

Amoxicilline PO 3g/j

Echec

Macrolide,  
Télithromycine,  
Pristinamycine, QAP

Pneumocoque ou bactéries  
atypiques ?

ou télithromycine,  
ou pristinamycine

Echec

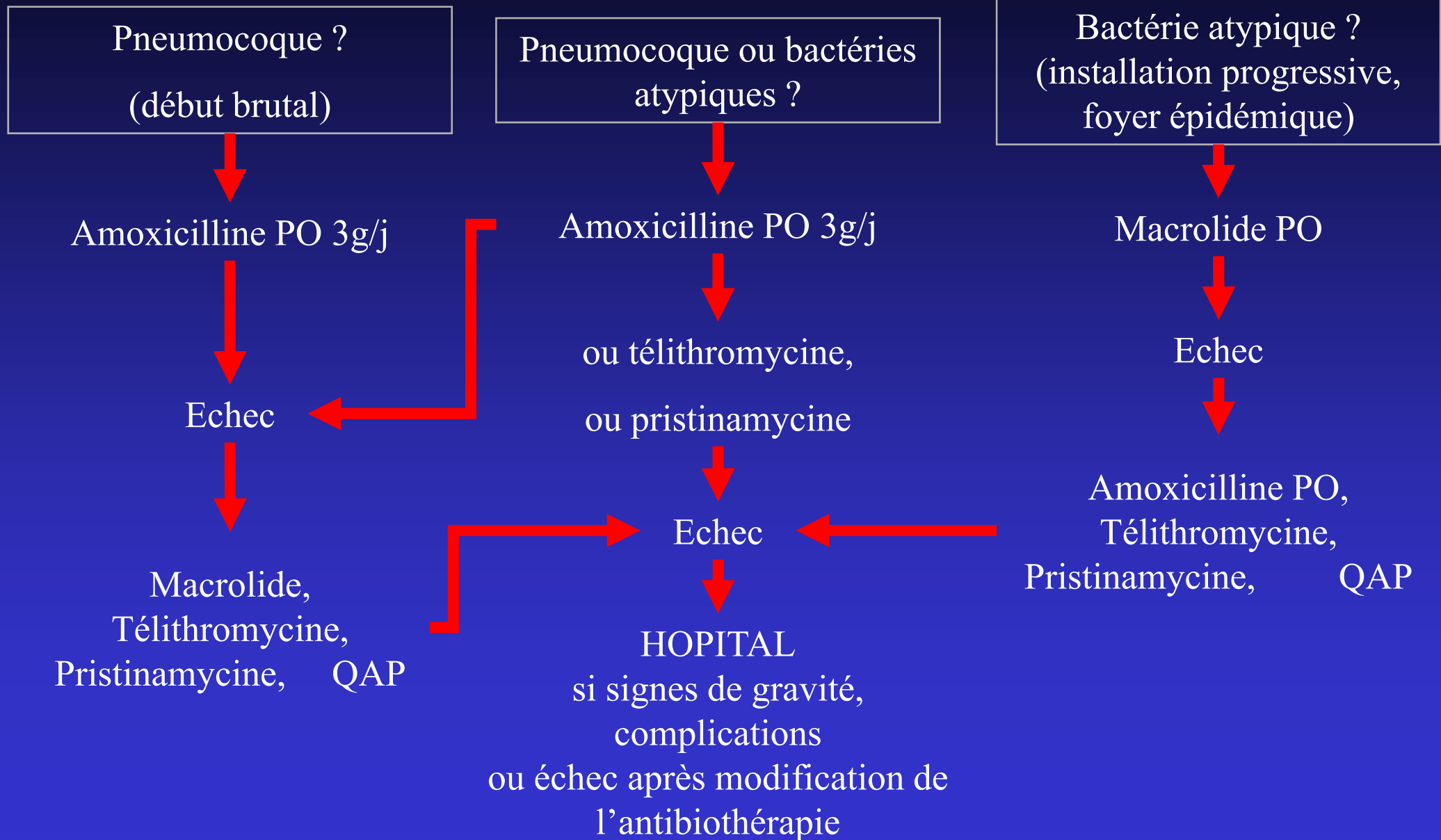
HOPITAL  
si signes de gravité,  
complications  
ou échec après modification de  
l'antibiothérapie

Bactérie atypique ?  
(installation progressive,  
foyer épidémique)

Macrolide PO

Echec

Amoxicilline PO,  
Télithromycine,  
Pristinamycine, QAP

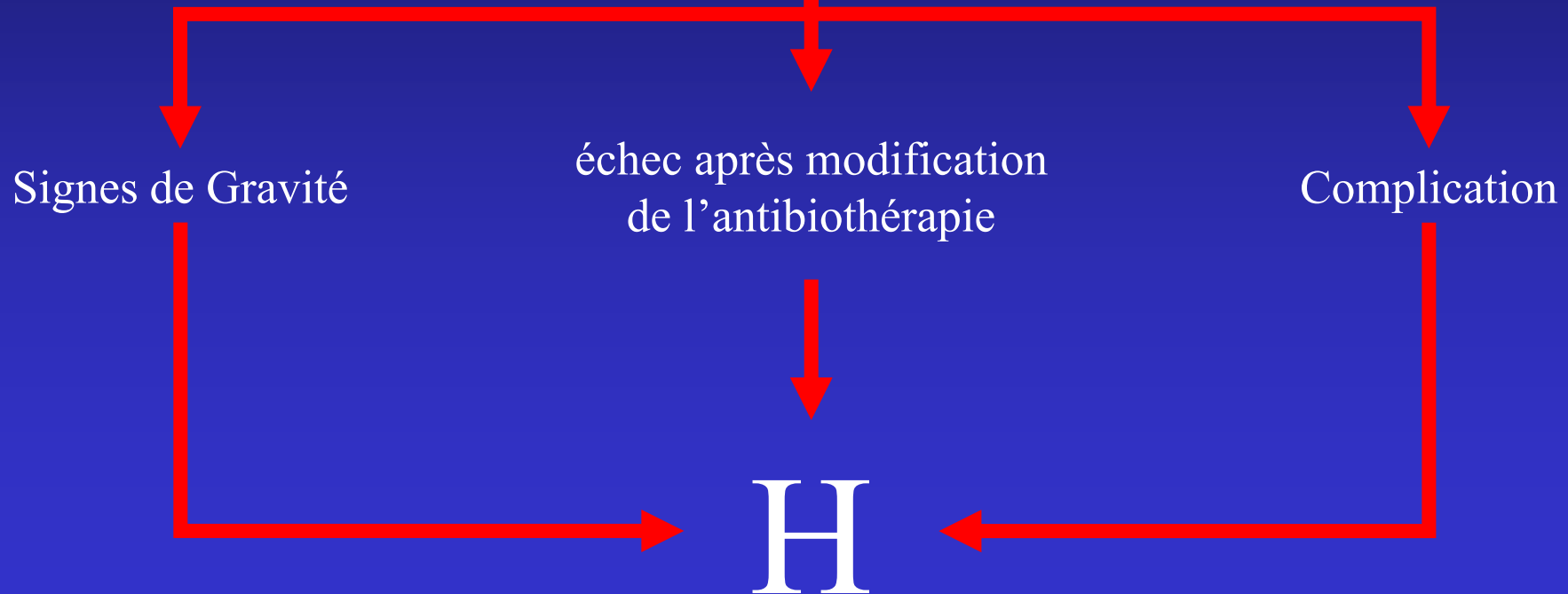


# PAC : Adulte avec Facteurs de Risque

C3G parentérale,

Amoxicilline acide clavulanique,

QAP



# PAC

- Traitement le plus souvent probabiliste
- Diagnostic étiologique (hospitalisation) :  
1 cas sur 2
- Pneumocoque : germe à prendre en compte prioritairement dans le choix thérapeutique
- Chez le sujet âgé, incidence non négligeable des bacilles à Gram négatif et des staphylocoques
- Place des virus probablement sous-estimée



# PAC Présumées Bactériennes :

## Ambulatoire

	1 <sup>er</sup> choix	Échec amoxicilline à 48 h
Sujets jeunes sans comorbidité	AMX 1 g x 3/j PO	MAC Ou PRI 1 g x 3/jPO Ou TEL 800 mg/j PO
	Ou PRI 1 g x 3/jPO Ou TEL 800 mg/j PO	
Sujets âgés sans comorbidité	AMX/CLAV 1 g x 3/j PO	FQAP LEV 500 mg/j PO Ou MOX 400 mg/j PO
Sujets âgés institution	AMX/CLAV 1 g x 3/j PO	FQAP LEV 500 mg/j PO Ou MOX 400 mg/j PO
	Ou CRO 1 g/j IM/IV/SC Ou FQAP = LEV 500 mg/j PO MOX 400 mg/j PO	



# PAC Présumées Bactériennes, non Sévères Hospitalisées

	Arguments en faveur du pneumocoque	Pas d'arguments en faveur du pneumocoque	
		1 <sup>er</sup> choix	Si échec $\beta$ -lactamine à 48 h
Sujets jeunes sans comorbidité	AMX 1 g x 3/j PO/IV	AMX 1 g x 3/j PO/IV	Associer MAC Ou substitution par TEL ou PRI
		Ou PRI 1 g x 3/j PO Ou TEL 800 mg/j PO	
Sujets âgés ou Sujets avec comorbidité (s)	AMX 1 g x 3/j PO/IV	AMX/CLAV 1 g x 3/j PO/IV Ou CTX 1 g x 3/j IV Ou CRO 1 g/j IV	Associer MAC Ou substitution par TEL ou PRI
		Ou FQAP : LEV 500 mg x 1 à 2/j PO ou MOX 400 mg/j PO	



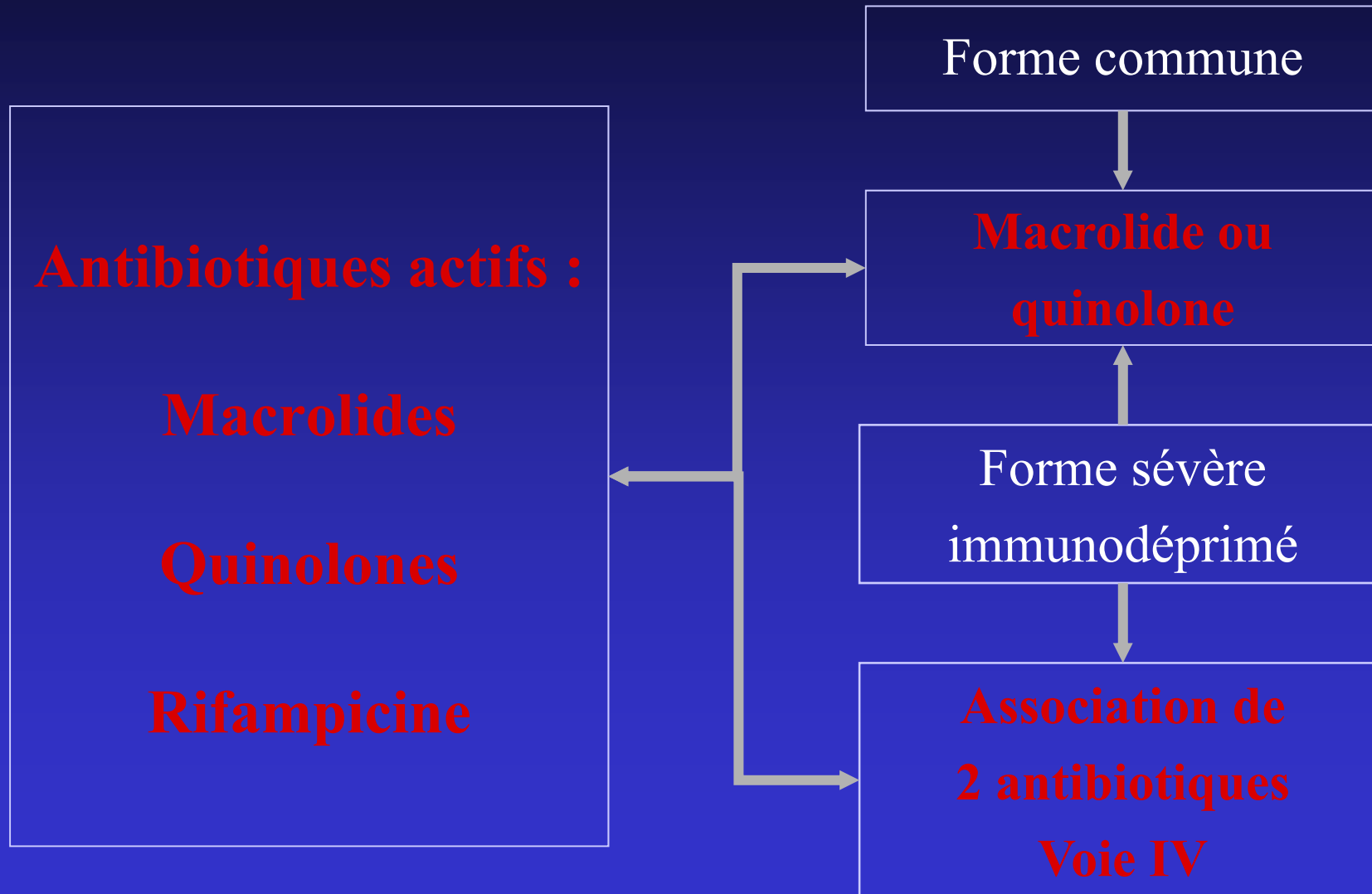
# PAC Sévères : (Unités de soins Continus ou Réanimation)

	1 <sup>er</sup> choix
Sujets jeunes <i>sans comorbidité</i>	CTX : 1-2g x 3/j perf IV ou CRO : 1-2 g/j IV plus MAC IV ou <b>FQAP IV (LEV 500 mg x 2/j IV)</b>
Sujets âgés <i>sans comorbidité</i>	CTX : 1-2g x 3/j perf IV ou CRO : 1-2 g/j IV plus <b>FQAP (LEV 500 mg x 2/j IV)</b>
Sujets avec <i>comorbidité (s)</i>	CTX : 1-2g x 3/j perf IV ou CRO : 1-2 g/j IV plus <b>FQAP (LEV 500 mg x 2/j IV)</b>
	Si suspicion de <i>Pseudomonas</i> : PIP/TAZ : 4g x 3/j IV ou CFP : 2 g x 2/j IV ou IMP : 1 g x 3/j IV <b>en association avec</b> un aminoside et MAC IV ou <b>FQAP IV (LEV 500 mg x 2/j IV)</b>

# PAC à Germes Intra-Cellulaires et Apparentés

	1 <sup>er</sup> choix	alternative
<i>M. pneumoniae</i>	MAC, CYC, SYN, KET	QUI
<i>C. pneumoniae</i>	DOXY, 200 mg/j PO, 10-15 j	MAC
<i>C. Psittaci</i>	DOXY, 200 mg/j PO, 10-15 j	
<i>C. burnetii</i>	CYC, 200 mg/j PO, 15 j	si allergie : RIF, QUI (CIP, OFX)
<i>L. Pneumophila</i>	MAC ou QUI	CYC, RIF en association

# PAC à *Legionella sp*



Bronchites aiguës  
Exacerbations de  
Bronchopneumopathie Chronique  
Obstructive (E BPCO)



# EBPCO : Indications et Choix de l'Antibiothérapie (EBPCO)

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation	Indication	Choix
Absence de dyspnée	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	Antibiotique seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	AMX 3g/j C2G PO (céfuroxime-axétil) C3G PO (cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) MAC, PRI, TEL
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	Antibiotique systématique	AMX-CLAV (3 g/j d'AMX) C3G injectable (CTX IV ou CRO IV, IM ou SC) <b>QAP (LEV, MOX)</b>

Les fluoroquinolones anti-pneumococciques ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois (Recommandation de grade A). De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie) (Recommandations de grade A)

# Problème

La prescription large est-elle justifiée par le bénéfice attendu, compte-tenu :

- \* des possibles effets secondaires
- \* de l 'impact écologique

# Alternatives

Sinusites chroniques	Avis spécialisé recommandé. Documentation +++ En l'absence d'isolement, chez l'adulte : amoxicilline-acide clavulanique, C3G + imidazolé, pristinamycine
Sinusites aiguës bactériennes	Amoxicilline-Ac.clavulanique voie orale Céphalosporine (voie orale) : C2G (céfuroxime axétil), C3G (cefpodoxime-proxetil, cefotiam- hexetil) Pristinamycine
Poussées de surinfection des otites chroniques	Avis spécialisé recommandé. Documentation +++

# Alternatives

EBPCO	<p>Pas en 1ère intention.</p> <p>Alternatives de 2ème intention : amoxicilline-ac.clavulanique, C2G, C3G</p>
PAC	<p>Pas en 1ère intention (ambulatoire, sujet sain, sans signe de gravité, nicomorbidity)</p> <p>En 1ère intention (comorbidity, si un agent intracellulaire est suspecté) : amoxicilline-acide clavulanique + macrolide ou ceftriaxone + macrolide</p>

# Alternatives

<p>Cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans</p>	<p>Péfloxacine, fosfomycine trométamol (traitement monodose) Loméfloxacine et norfloxacine (traitement de 3 jours) C3G orale (céfixime)</p>
<p>Pyélonéphrites</p>	<p>C3G parentérale (ceftriaxone, céfotaxime), C3G orale (céfixime) +/- aminoside Quinolones : norfloxacine, loméfloxacine</p>

# Alternatives

Salpingites	Amoxicilline-ac.clavulanique + Cycline (doxycycline ou minocycline) C2G ou C3G + métronidazole + Cycline (doxycycline ou minocycline)
Urétrites gonococciques	Céfixime PO spectinomycine IM
Urétrites non gonococciques	Macrolides : érythromycine, josamycine, spiramycine, roxithromycine azithromycine (monodose) Pristinamycine, cyclines : doxycycline, minocycline

# Alternatives

Prostatites aiguës	Sévères : C3G injectables + Aminocide ou Quinolones (norfloxacin) + Aminocide, puis relais par norfloxacin ou cotrimoxazole (en fonction de l'antibiogramme) Non sévères : Quinolones (norfloxacin), cotrimoxazole PO (selon antibiogramme)
Infections ostéo-articulaires	Prise en charge hospitalière indispensable. Antibiothérapie adaptée sur documentation
Infections intestinales	ABT rarement indiqués. Si nécessaire, repose sur l'identification