

# **Tolérance et efficacité de la lévofloxacine forte dose au long cours dans les infections ostéo-articulaires**

Eric Senneville, Julien Poissy, Hugues Melliez, Michel Valette, Yazdan Yazdanpanah, Yves Mouton

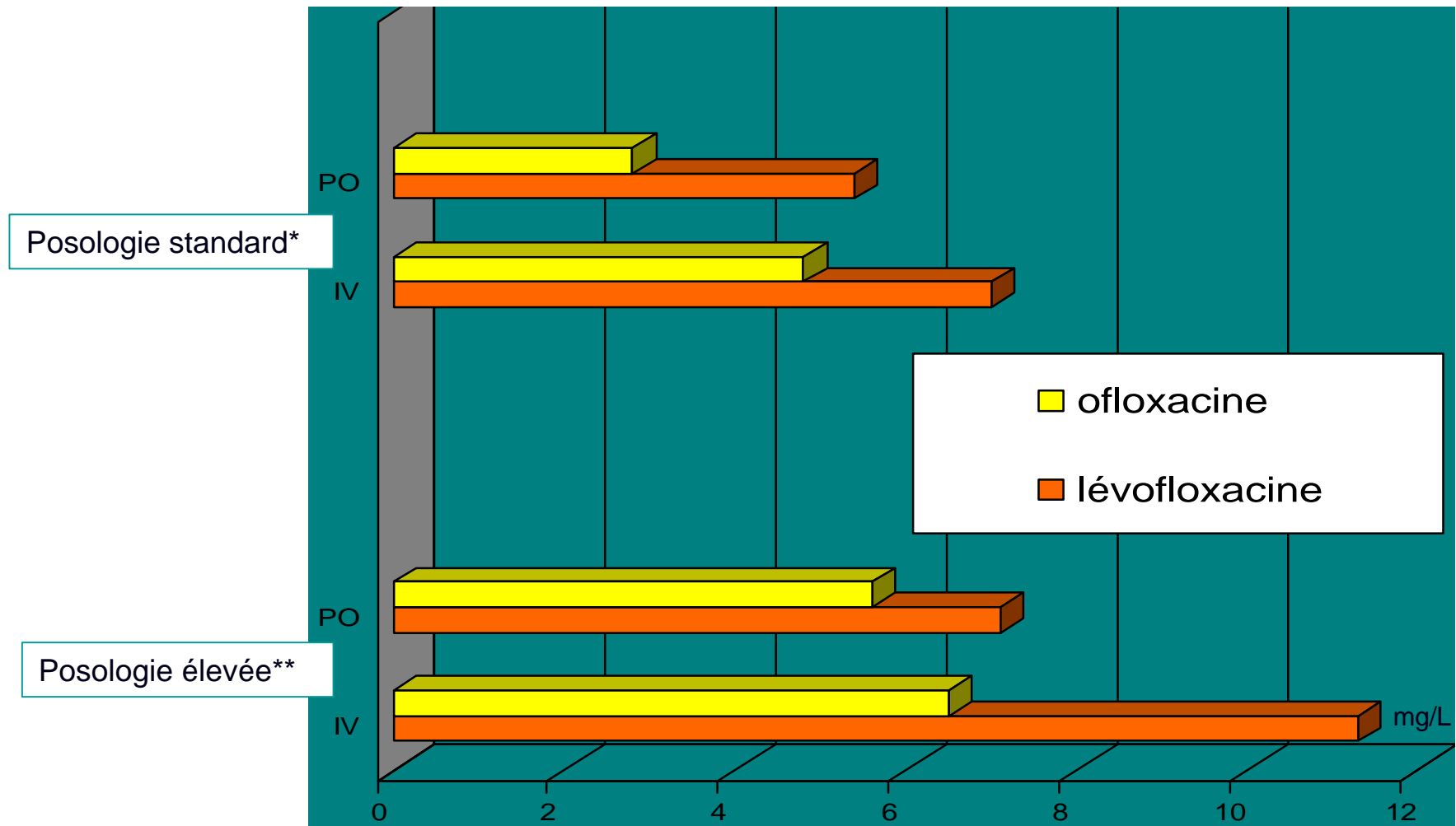
Service Universitaire Régional des Maladies Infectieuses  
Hôpital Dron, 59200 Tourcoing.

JNI Nice, Juin 2005

# Rationnel

- Les fluoroquinolones sont essentielles dans le traitement des IOA
  - spectre anti-bactérien
  - diffusion tissulaire
  - bactéricidie
  - biodisponibilité par voie orale
  - tolérance au long cours
  
- Données disponibles pour la ciprofloxacin, la péfloxacin et l'ofloxacin
  
- Les nouvelles fluoroquinolones disponibles en France (lévofloxacin et moxifloxacin)
  - élargissement du spectre vers les cocci à Gram positif (et les anaérobies) et CMI plus basses par rapport aux anciennes FQ
  - peu de données de tolérance et d'efficacité dans les IOA

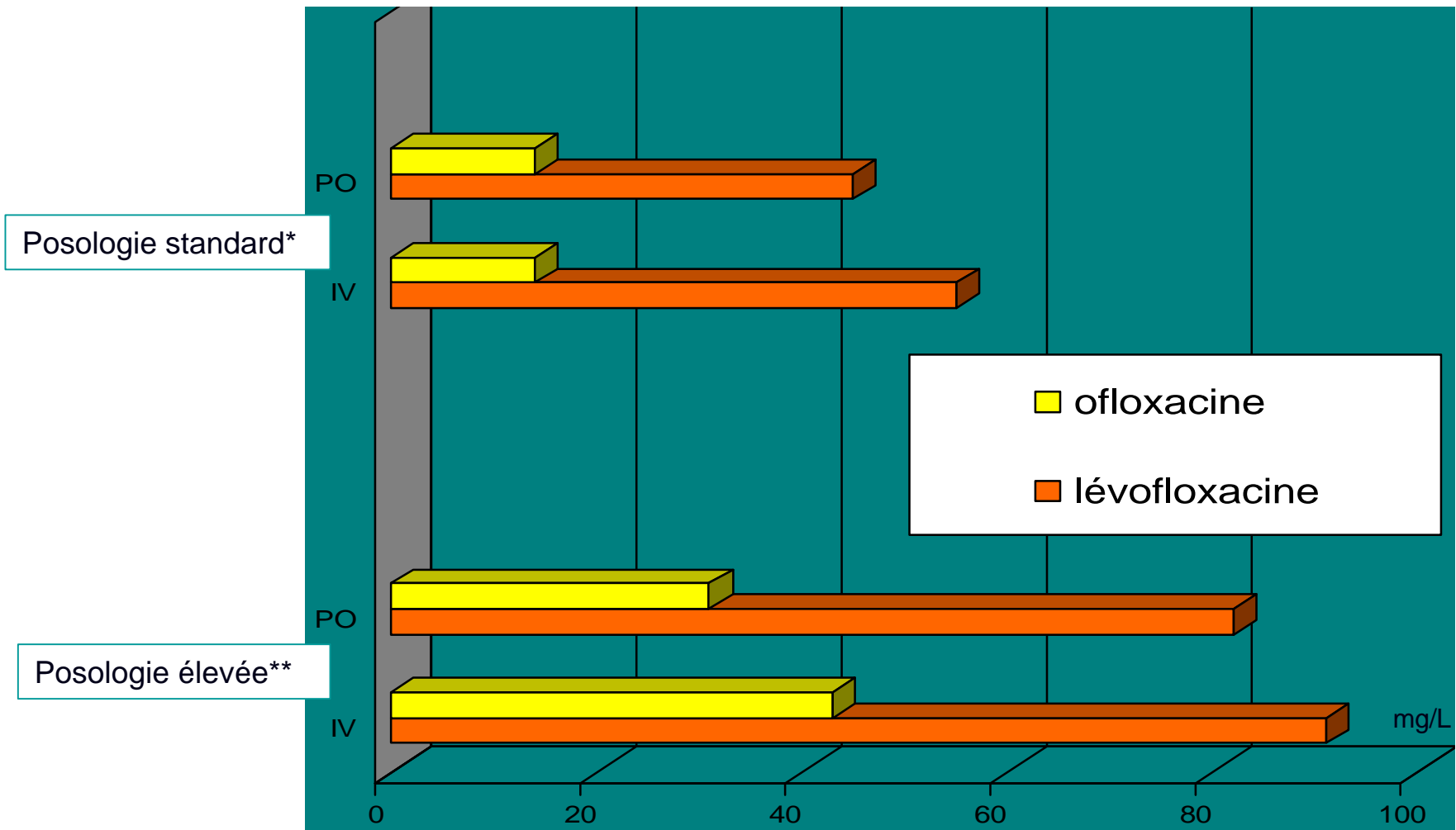
# Valeurs comparées $C_{max}$ sérique ofloxacine / lévofloxacine



\* ofloxacine = 200mg; lévofloxacine = 500 mg

\*\* ofloxacine = 400mg; lévofloxacine = 750 mg

# Valeurs comparées ASC sérique ofloxacine / lévofloxacine



\* ofloxacine = 200mg; lévofloxacine = 500 mg

\*\* ofloxacine = 400mg; lévofloxacine = 750 mg

# Ofloxacine : PK os

Auteur	N pts	Dose (mg)	[ ] pic plasma (mg/L)	délai (h)	[ ] os ( mg/kg)
Wittmann <i>Infection 1986</i>	10 hanche	400 po du	3,45	3	1,22
Pappalardo <i>Int J Clin Pharmacol Res 1989</i>	14 mandibule	600/j X 4-6j po	---	> 96	1,58 ± 0,06
Meisnner <i>JAC 1990</i>	23 hanche	200 iv du	7,2 ± 2,6	1,3	1,7 ± 0,72
				4	1,47 ± 1,0
				12	0,99 ± 0,43
Mertes <i>AAC 1992</i>	36 sternum	400 iv du	15,9 ± 2,1	1-3	2,76 ± 0,98
		200/12h po X 2j	---	4-8	2,79 ± 0,41
Tolsdorff <i>Infection 1993</i>	75 mandibule	400 po du	1,9 ± 1,1	2	0,74 ± 0,8

du : dose unique

# Lévoﬂoxacine : PK os

Auteur	N pts	Posologie (mg)	[ ] pic plasma (mg/L)	délai (h)	[ ] os ( mg/kg)
von Baum <i>Int J Antimicrob Agents 2001</i>	21 divers	500 iv du	8,6 ± 2,3	1,5	6,6 ± 3,6 2,8 ± 1,1 (cortical)
Hoffmann <i>Antiinfect Drugs Chemother 2000</i>	8 genou	500 iv du	5,2	3-5	1,3 4,7 (cartilage) 4,8 (synoviale)
Rimmele <i>JAC 2004</i>	12 hanche	500 iv du	7,5 ± 1,3	1,2	7,4 ± 2,2 3,9 ± 1,2 (cortical) 8,9 ± 2,1 (synoviale)

# Ofloxacin : études cliniques

Auteur	N pts	posologie	durée (mois)	succès	suivi (mois)
Dellamonica <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989</i>	17	200 mg/12h PO	3-6	<b>76,4%</b> <b>(13/17)</b>	14-18
Gentry <i>AAC 1991</i>	19	400mg/12h PO	2	<b>73,6%</b> <b>(14/19)</b>	18
Drancourt <i>AAC 1993</i>	51	200 mg/8h PO + rifampicine	3-9	<b>74,4%</b> <b>(35/47)</b>	7-61
Senneville <i>JAC 2001</i>	17 (20 PDI)	200mg/8h PO + rifampicine	6	<b>76,4%</b> <b>(13/17)</b>	22

# Lévoﬂoxacine : études cliniques

Auteur	N pts	posologie	durée	succès (suivi)	effets II
Kahn <i>Proc. IDSA 1998</i>	83/112	<b>500 mg</b>	IV 2,5 j PO 47 j	<b>82,2% (51/62)</b> (ND)	-----
Greenberg <i>AAC 1999</i>	15/27	<b>500 mg PO</b>	60 j (2-90)	<b>60% (9/15)</b> (11,8 mois)	rash (1)
Ortega <i>Rev Esp Quimioter 2000</i>	12/15	<b>500 mg PO</b> + rifampicine	3,6 mois (2-6)	<b>92,8% (13/14)</b> (3,1 mois)	gast-int. (8)
Azanza <i>Rev Med Navarra 2002</i>	50	<b>500 mg</b>	IV 12 j PO 115 j	<b>83,7% (41/49)</b> (ND)	gast-int. (4) rash (2) paresthésie (1)
Pea <i>CMI 2005</i>	15	<b>500mg/12h ou 750mg/j PO</b>	62 j (17-135)	<b>75 % (12/15)</b> (1 mois)	arthralgies (3)



# Matériel et méthode

- Analyse rétrospective de la tolérance et de l'efficacité de la lévofloxacine chez les patients traités au CH de Tourcoing et au CHRU de Lille :
  - pour une IOA
  - à une posologie = 750 mg/j
  - pendant plus de 28 j
  - suivi post-fin de traitement = 12 mois
  
- Comparaison de 2 schémas posologiques de lévofloxacine :
  - 500 mg/12h → Groupe I n=40
  - 500mg/12h x 21 jours  
puis 750 mg/j en une prise → Groupe II n=20

# Résultats : généralités

➤ Période d'étude : avril 2002 - juin 2005

➤ Population :

- N= 60 (14F/46M)
- âge moyen = 53 ans  $\pm$  15,9

➤ Pathologie :

- Spondylodiscites 3 (5%)
- ostéites chroniques 20 (33,3%)
- IOA sur matériel 37 (61,7%)
  - ❖ 14 prothèses articulaires
  - ❖ 23 ostéosynthèses

# Résultats : microbiologie

Pathogènes		N
<i>S. aureus</i> méti-S		28 (42,4%)
staphylocoque à coagulase négative		15 (22,8%)
<i>S. epidermidis</i>	11	
<i>S. lugdunensis</i>	1	
<i>S. warnerii</i>	1	
<i>S. capitis</i>	1	
streptocoque		6 (9,1%)
groupe B	3	
groupe G	1	
<i>S. viridans</i>	1	
<i>S. pneumoniae</i>	1	
entérocoque		3 (4,6%)
bacilles à Gram négatif		14 (21,1%)
<i>Proteus</i> spp.	7	
<i>E. coli</i>	5	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
<i>Pasteurella multocida</i>	1	
Total		66

# Résultats : traitement

- Durée moyenne :
  - administration iv = 6 j (5-8)
  - totale = 13,5 semaines (4-36)
  
- Association antibiotique systématique
  - rifampicine = 44 (73,3%)
  - clindamycine = 6 (10%)
  - ceftriaxone = 4 (6,7%)
  - divers = 6 (10%)
  
- Médiane du suivi post-fin de traitement = 18 mois (12-36)

## Résultats : effets secondaires

	Groupe I (n= 40)	Groupe II (n= 20)
Myalgies	12 (30%)	4 (20%)
Tendinite	3 (7,5%)	0
Hépatite / rash	0	0
Arrêt lévofloxacine	7 (17,5%)	1 (5,2%)*

\* : arrêt pour diarrhée

## Résultats : myalgies (16/60 patients)

	Groupe I (n= 12/40)	Groupe II (n= 4/20)
délai (semaines)	5,5	6,1
localisation		
- pelvienne	0	2
- scapulaires	3	2
- diffuses	9	0
arrêt	4	0
co-médication statines	4/12	1/4

# Résultats : évolution clinique

	Groupe I (n=40)	Groupe II (n=20)	Total (n=60)
Succès fin de traitement	33 (82,%)	20 (100%)	53 (88,3%)
Succès fin de suivi (~ 18 mois)	30* (75%)	18** (90%)	48 (80%)

\*matériel en place = 3/10 échecs ;    \*\* matériel en place = 1/2 échecs

# Conclusions

- la lévofloxacine en traitement prolongé oral à forte dose semble adaptée au traitement des IOA, y compris en présence d'un matériel orthopédique
- la tolérance musculaire et tendineuse est améliorée par la réduction à 750mg/j en une prise à partir du 21ème jour de traitement
- facteurs de risque de survenue des myalgies inconnus (statines?)