

JNI

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Un nouvel élan dans le monde de l'antibiothérapie

Mercredi 9 juin 2010 de 17h15 à 18h30



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

PAC : la moxifloxacine dans le monde de l'antibiothérapie

J.P. Stahl

UJF et CHU Grenoble





Analyse critique des idées reçues sur les fluoroquinolones

- Sélection de résistances ?
- Tolérance ?
- Efficacité ?



Sélection de résistances

Un historique vieux comme les fluoroquinolones

Epidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones

- Pneumocoque

- 7500 souches entre 1988 et 1998
- Prescription des FQ passe de 0.8 à 5.5/100 patients/an
- Résistance passe de 1.5 à 2.9 % chez l'adulte

Mais

Probable circulation d'un clone en maison de retraite

Epidémiologie du pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

- EUCAST – Seuil CMI 2008

Pénicillines	Seuil CMI en fonction des souches			
	<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	<i>S.pneumoniae</i> *	Autres streptocoques	<i>H.influenzae</i>
Benzylpénicilline	0,25/0,25	0,06/2	0,25/2	IE
Ampicilline	Note	0,5/2	0,5/2	1/1
Amoxicilline	Note	Note	0,5/2	1/1
Co-amoxiclav	Note	Note	Note	1/1

**S.pneumoniae*

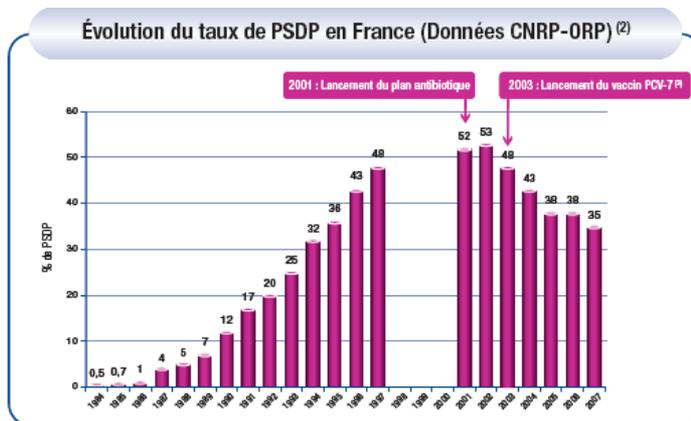
Dans la pneumonie, les souches ayant :

- une CMI $\leq 0,5$ mg/L pourraient être considérées sensibles à la benzylpénicilline à des doses $\geq 1,2$ g x 4
- une CMI ≤ 1 mg/L pourraient être considérées sensibles à des doses de 2,4 g x 4 ou 1,2 g x 6
- une CMI ≤ 2 mg/L pourraient être considérées sensibles à des doses de **2,4 g x 6**

Pour couvrir *S.Pneumoniae* avec la pénicilline dans les zones : 10 à 15 % de PSDP et 25-50 % de PSDP la dose doit être augmentée de 1,2 g/6 h (4,8 g/j) à 2,4 g/4 h (14,4 g/j)

Epidémiologie de la sensibilité du pneumocoque

- Modification de la sensibilité du pneumocoque ⁽¹⁾
 - Sensibilité diminuée à la Pénicilline ⁽²⁾



PCV-7 : Vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent introduit dans le calendrier vaccinal en 2003.

PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

- Sensibilité diminuée (I + R) aux bêtalactamines

	2002 ⁽⁴⁾	2007 ⁽²⁾
Pénicilline	46,7 %	32,9 %
Amoxicilline *	28,8 %	15,9 %
Céfotaxime	14,1 %	7,0 %
Ceftriaxone	non évalué	2,8 %

* Cette diminution de sensibilité à l'amoxicilline n'entrave pas l'activité clinique de cette molécule à condition de l'utiliser à posologie adaptée ⁽⁵⁾.

(1) Georges H et Guery B. Prise en charge des pneumonies communautaires aux urgences. EMC Médecine d'urgence 2007, 25-020-C-40.

(2) Varon E et al. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2008-Epidémiologie 2007. www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapports_pneumocoques_2008.pdf

(3) Dorleans F *et al.* Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques en France. http://invs.sante.fr/presse/2009/le_point_sur_vaccination_pneumo_131109/index.html.

(4) Varon E *et al.* Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2003-Epidémiologie 2002.

(5) Recommandations AFSSaPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Oct 2005.

Epidémiologie de la sensibilité du pneumocoque

- Modification de la sensibilité du pneumocoque ⁽¹⁾
 - Résistance aux macrolides élevée ^(2,3)

	2002	2007
Macrolides *	52,0 %	36,0 %

* La résistance aux macrolides est fréquente et le traitement par macrolides des pneumonies à pneumocoques résistants à cette classe d'antibiotiques s'est accompagné d'échecs cliniques. Les macrolides ne doivent plus être utilisés lors d'une suspicion d'infection au pneumocoque ⁽⁷⁾.

- Souches résistantes aux fluoroquinolones a ** ⁽⁴⁾
 - La fréquence en France est d'environ 1 %
De façon pragmatique, une prescription antérieure récente (moins de 3 mois, quelle que soit l'indication initiale) d'une fluoroquinolone (antipneumococcique ou non) expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à leur utilisation. Il faut donc veiller à ne pas les prescrire de façon répétée chez un même patient ⁽⁴⁾.

** a : lévofloxacine ou moxifloxacine

(1) Georges H et Guery B. Prise en charge des pneumonies communautaires aux urgences. EMC Médecine d'urgence 2007, 25-020-C-40.

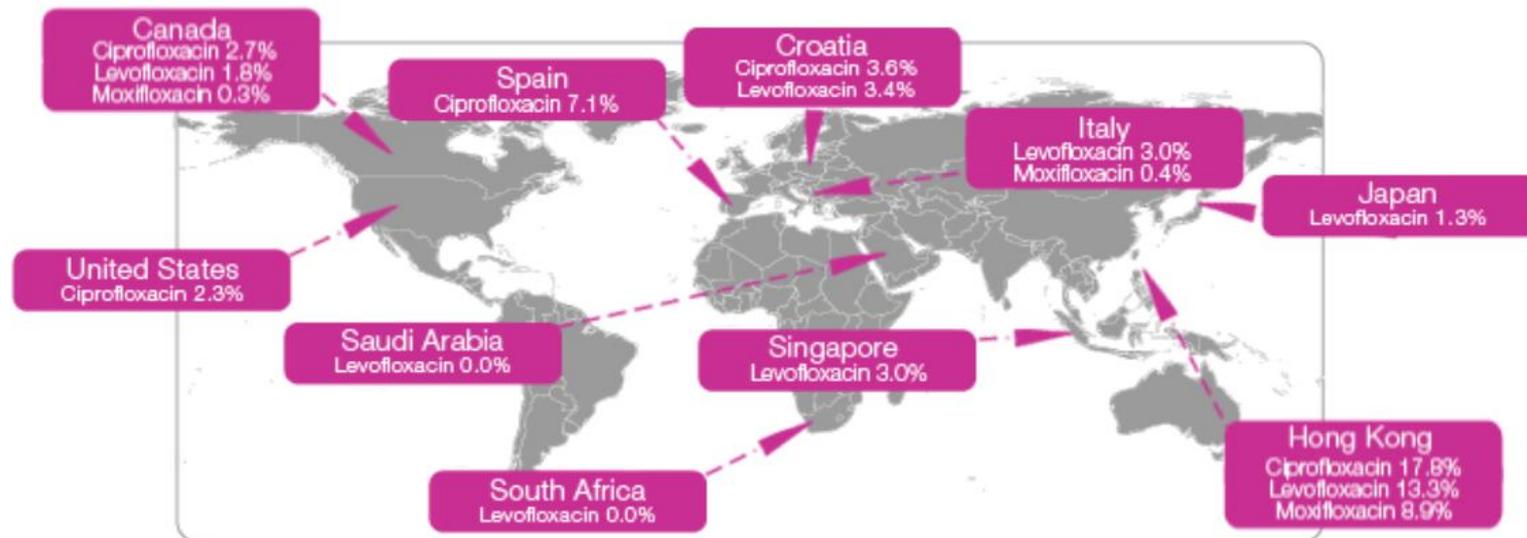
(2) Varon E *et al.* Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2008-Epidémiologie 2007. www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapports_pneumocoques_2008.pdf

(3) Varon E *et al.* Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2003-Epidémiologie 2002.

(4) Recommandations AFSSaPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Oct 2005.

Epidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones

Worldwide Rates of *S. pneumoniae* Nonsusceptible to Fluoroquinolones



Canton *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2003; Desphande *et al.* *DMID* 2006; Doern *et al.* *Clin Infect Dis* 2005; Ho *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2000; Jones *et al.* *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; Kumarasinghe *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2000; Morrissey *et al.* *Int J Antimicrob Agents* 2007; Nagai *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; Pankuch *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; Perez-Trallero *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2001; Powis *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2004.





Tolérance ?

Fluoroquinolones : Remise en perspective des effets secondaires graves

D'après Veyssier P

- 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 %

- Témafloxacine : Syndrome hémolytique 0.056 %
- Trovafloxacine : Toxicité hépatique 0.0037 %

Tolérance

- Evaluation à partir des essais portant sur les deux indications de la moxifloxacine
 - 2184 patients traités par moxifloxacine
 - 2208 par les comparateurs

	Moxifloxacine N ^a = 2184		Comparateur N ^a = 2208	
	n ^b	(%)	n ^b	(%)
Nombre de sujets avec événements indésirables liés au traitement	581	(26.6)	561	(25.4)
Nombre de sujets avec événements indésirables graves liés au traitement	63	(2.9)	51	(2.3)
Nombre de sujets ayant arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables liés au traitement	185	(8.5)	165	(7.5)
Nombre de décès	94	(4.3)	80	(3.6)

Intervalle QTc : observations et impact clinique

La moxifloxacine est connue pour causer une prolongation de l'intervalle QTc (6 – 10 msec [phases II- IV]) sans impact clinique majeur

Agent	Effets indésirables cardiaques graves * (par 10 millions de patients ou comme indiqué)
Moxifloxacine	4 ^a (sur 13 millions)
Ciprofloxacine	8
Ofloxacine	18
Lévofloxacine	18
Gatifloxacine	27 (sur 3 millions)
Sparfloxacine	> 100
Grépafloracine	> 150

* Torsades de Pointes, tachycardie ventriculaire ou bradycardie ; ^a le taux observé en 2009 est de 5.8 pour 10 millions

Ianini (2004) Drug Benefit Trends (suppl) 34-41 ; PSUR Bridging Report July 18, 2008

Voir aussi :

Owens & Ambrose (2005) CID 41S2 : S144-57 ; Falagas *et al* (2007) Int. J. Antimicrob. Ag. 29 : 374-9

Veyssier *et al.* (2006) Med. Mal. Infect. 36 : 505-12

Tolérance cardiaque

Etudes IV/PO poolées

Études cliniques 100039, 20036, 100353, 10872, 11215-valide pour la tolérance

Parameter	IZILOX n=1480 N (%)	Comparateurs * n=1508 N (%)
El cardiaques	189 (12.8)	223 (14.8)
El cardiaques liés au produit	17 (1.1)	24 (1.6)
El cardiaque sérieux	72 (4.9)	76 (5.0)
El cardiaque sérieux liés au produit	4 (0.3)	8 (0.5)

Treatment emergent AEs with path through MedDRA SOC "cardiac disorder"

* Comparateurs : lévofloxacine, atrofloxacine, amoxicilline acide clavulanique (+/- clarithromycine), ceftriaxone (+/- azithromycine +/- metronidazole), ceftriaxone + érythromycine, ceftriaxone + lévofloxacine

Faits

**Pas de différence significative entre
IZILOX et les comparateurs**

Fréquence de la toxicité hépatique aiguë causée par les antibiotiques*

Antibiotique	Population	Fréquence (IC)		Critère	réf.
		par 100,000 patients	par 100,000 prescriptions		
fluoroquinolones (sans moxifl.)	Outpatient clinic, Sweden (1995-2005)	0.7 (0.5-1.1)		consensus International	[1]
moxifloxacine	Outpatient clinic, Sweden (1995-2005)	0.08 (0.0-0.5)		consensus International	[1]
cotrimoxazole	Saskatchewan Health Plan, Canada (1982-1986)	1.0 (0.2-5.7)	4.9 (0.9-27.6)	consensus International hospitalisation	[2]
érythromycine	Saskatchewan Health Plan, Canada (1982-1986)	2.0 (0.7-5.9)	14.0 (4.8-41.2)	consensus International hospitalisation	[2]
amoxicilline-ac. clavulanique	General practice research database, United Kingdom (1991-1992)	22.5 (14.7-34.4)	17.4 (11.4-26.5)	consensus International	[3]

* voir Van Bambeke & Tulkens, *Drug Safety* 2009 ; 32(5) : 359-78 pour détails et Tableau complet

- (1) De Valle *et al.* *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Oct 15 ; 24(8) : 1187-95
 (2) Perez *et al.* *Epidemiology* 1993 Nov ; 4(6) : 496-501
 (3) Garcia-Rodriguez *et al.* *Arch Intern Med* 1996 Jun 24 ; 156(12) : 1327-32

EI hépatiques identifiés par le sub-SMQ

EI possiblement lié à IZILOX IV/PO dans les études contrôlées dans la PAC

Population totale :
IZILOX: 1511 | comp. 1539



EI sérieux ou sévère \geq CTC Grade 3

*Nbre de cas

	IZILOX	Comp.
Relié	1	3
Non relié	2	1
Total	3	4

* CAP IV/PO pool : 6 CAP IV/PO studies submitted during 3rd MRP plus Study 10303

* Grade 3 (severe)
- AP, GGT, AST, ALT: $>5.0 - 20.0x$ ULN;
- total bilirubin: $>3.0 - 10.0x$ ULN.

Pas de différence significative entre IZILOX et les comparateurs



Efficacité ?

Etudes d'efficacité (non-infériorité)

	Comparateur	Population
MOTIV	Bêtalactamine / fluoroquinolone	IZILOX : n=371 Comparateur : n=368
TARGET	amoxiclav avec ou sans clarythromycine	IZILOX : n=306 Comparateur : n=322
MOXIRAPID	ceftriaxone avec ou sans érythromycine	IZILOX : n=200 Comparateur : n=197



Etude MOTIV

La plus rigoureuse en termes de gravité



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Etude MOTIV

Caractéristiques des patients

		IZILOX N = 291		Comparateur N = 278	
Durée des symptômes avant l'inclusion (jours)	Moyenne ± DS	5,0 ± 3,5		4,6 ± 2,8	
Patients en échec d' un traitement antérieur		39	(13,4%)	40	(14,4%)
Gravité de la pneumonie selon Fine	Classe III	122	(41,9%)	111	(39,9%)
	Classe IV	138	(47,4%)	134	(48,2%)
	Classe V	31	(10,7%)	33	(11,9%)
Admission en réanimation à l'inclusion		25	(8,6%)	30	(10,8%)
PaO ₂ (mmHg) (air ambiant)	Moyenne ± DS	60,5 ± 11,3		59,5 ± 12,9	
Infiltrats pulmonaires bilatéraux		49	(16,8%)	40	(14,4%)
Epanchement pleural		48	(16,5%)	47	(16,8%)

Etude MOTIV

Taux de succès clinique à la visite TOC,
4 à 14 jours après la fin du traitement, en fonction de la gravité (score de Fine)

Population	IZILOX		Comparateur	
	n/N	%	n/N	%
Population totale	253/291	86,9	250/278	89,9
	IC95%=[-8,1%; 2,2%]			
Classe III	110/122	90,2	105/111	94,6
	IC95%= [-11,6% ; 1,9%]			
Classe IV	120/138	87,0	120/134	89,6
Classe V	23/31	74,2	25/33	75,8
	IC95%= [-9,0% ; 5,8%] pour les classes IV et V			

Conclusion

- Efficacité incontestable
- Effets collatéraux (écologie, tolérance) à relativiser
- Plaidoyer pour un usage à bon escient de ces molécules indispensables
- Plasticité de l'usage
 - Une même dose et une même fréquence d'administration pour les 2 formes pharmaceutiques