



MISE AU POINT

Bon Usage des Fluoroquinolones Administrées par Voie Systémique Chez l' Adulte

Christian Chidiac

Pour le Groupe de Travail de la SPILF : Cavallo JD, Chidiac C, Cohen R, Dupon M,
Galperine T, Garraffo R, Garo B, Gauzit R, Gavazzi G, Kouzan S, Varon E,
Lecompte T, Leroy O, Seneville E, Tattevin P, Voiriot P.

Introduction

- **Intérêt clinique notable : large utilisation**
- **Effets délétères : impact épidémiologique (R)**
- **Emergence et diffusion entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu, R croisées**
- **Profil de sécurité d' utilisation : Effets Indésirables**
 - Tendinopathies (péfloxacine, ...)
 - Phototoxicité (sparfloxacine, ...)
 - Hépatique (trovafloxacine, ...)
 - Cardiaques (moxifloxacine, ...)
- **EMA & ANSM : mises en garde et restriction d' utilisation moxifloxacine puis lévofloxacine**
- **MAP : règles de bon usage: CIP, LEV, MOX, NOR, OFL & PEF**

Suspicion Clinique d'Allergie à la Pénicilline

Réaction Sévère

Réaction précoce

- survenant moins d'une heure après la prise
- ou signes de gravité : malaise, hypotension, signes digestifs à type de diarrhée, vomissements, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme, trouble du rythme cardiaque
- ou antécédent de tests cutanés positifs

**Contre-indication des pénicillines et des
céphalosporines**

- Avis en allergologie impératif

Réaction Bénigne

Réaction tardive sans signe de gravité

Possibilité de prescrire une céphalosporine

- Avis en allergologie
- Si tests cutanés négatifs : possibilités de prescrire une pénicilline ultérieurement

Pharmacocinétique : PK

- **Biodisponibilité**
 - Bonne, de 70% à 100% : relai oral facile
 - Profil PK superposable IV/PO sauf CIP
 - Repas* : absorption ralentie, réduction modeste du pic
- **Concentrations sériques**
 - Relation dose administrée/concentrations sériques linéaire aux doses thérapeutiques
- **Diffusion tissulaire significative**
 - Lipophilie élevée et faible poids moléculaire
 - Concentrations tissulaires/concentrations plasmatiques (I/E) :
 - ≥ 2 : voies respiratoires hautes et basses, urinaires, gynécologiques
 - 1-2 : prostate, ganglions mésentériques, os spongieux, liquide interstitiel
 - ≤ 1 : os cortical, salive, larmes

* Respecter un délai de 4 heures entre prise des FQ avec pansements digestifs (contenant des sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium) et un délai de 2 heures avec médicaments contenant du fer, du zinc, du sucralfate ou de la didanosine

Pharmacocinétique : PK

- **Métabolisme, sauf OFL et LEV**
 - Métabolisme hépatique (CYP 450, 1A2, 3A4)
 - Glycurono/sulfo conjugaisons (MOX)
 - Tous métabolites : inactifs microbiologiquement
- **Elimination**
 - Urinaire : **OFL, LEV**
 - Hépatique : PEF
 - Mixte : CIP, MOX
- **Demi-vie de 4h (CIP) à 12-15 (MOX)**
- **Administration**
 - 1 prise/j : LEV, MOX
 - 2 prises/j : OFL, LEV (certaines indications)
 - 2 à 3 prises : CIP

Pharmacodynamie : PD

- **Mécanisme d' action**

- Inhibition de la réplication de l' ADN bactérien des espèces sensibles en ciblant
 - Topo-isomérases de type II pour les B Gram -
 - Topo-isomérases de type IV pour les Gram +

- **Activité *in vitro***

- Bactéricidie rapide, concentration dépendante, effet post antibiotique
- LEV et MOX : *Staphylococcus sp*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus sp*
- CIP & LEV : bactéries à Gram -
- MOX : *M. tuberculosis*
- Peu actives sur *Enterococcus sp*; CIP la plus active sur *P. aeruginosa*

- **Résistances acquises**

- Essentiellement par mutation : ADN gyrase et topo-isomérases : Gram + et -
- Surexpression des pompes d' efflux : bacilles à Gram négatif
 - résistances de bas niveau
 - croisées avec d' autres familles d' antibiotiques
- Plus rarement : Imperméabilité par altération des porines

Pharmacodynamie : PD

- **Mutations et facteurs de risque de résistance**
 - En fonction des espèces bactériennes et des CMI
 - Mutation isolée : résistance de bas niveau catégorisée « S »
 - En cas d' exposition ultérieure :
 - Risque de seconde mutation et de R de haut niveau
 - Dépister ces premières mutations
- **Impact sur la flore intestinale**
 - Faible sur la flore anaérobie
 - Diminution limitée des bactéries aérobies à Gram +
 - Diminution importante des bactéries aérobies à Gram -
 - Sélection de mutants R
 - dans le microbiote intestinal (*E. coli*)
 - Rhino-pharyngé (streptocoques alpha-hémolytiques)
 - *C. difficile*

Objectifs PK/PD d'un Traitement par FQ : QI et AUIC

- **C_{max}/CMI et/ou AUC/CMI : éradication & sélection de mutant R**
- **Effet thérapeutique maximal**
 - Si QI \geq 8-12
 - Si AUIC
 - = 50 pour *S. pneumoniae* (30-40 pour fraction libre)
 - > 125 pour infections sévères *S. aureus*, entérobactéries, *P. aeruginosa*
 - 87-110 pour LEV (61-77 pour fraction libre)
 - 123 pour CIP + bêta-lactamine (86 si fraction libre seule)
- **PK/PD optimal :**
 - Cocci à Gram + : MOX et LEV
 - Entérobactéries et *P. aeruginosa* : LEV et CIP
- **Sélection de mutants résistants : risque minimal si**
 - QI \geq 10
 - AUIC \geq 100

Principes d'un Traitement par FQ

- Éviter de prescrire une FQ quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ;
- Ne pas prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient;
- Prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication ;
- Choisir la FQ la plus active sur la bactérie responsable de l'infection ;
- Choisir la FQ avec la pharmacocinétique la plus adéquate au site de l'infection ;
- Respecter la posologie recommandée qui permet d'atteindre les objectifs Pk/Pd ;
- Respecter la durée de traitement recommandée si établie ;
- Pour les espèces moins sensibles (ex : *P. aeruginosa*, *S. aureus*) ou les souches ayant acquis une résistance de 1^{er} niveau :
 - Associer avec un 2^{ème} antibiotique;
 - Utiliser de « fortes » posologies;



La balance bénéfique/risque peut amener à ne pas choisir la FQ la plus performante selon les données pré-cliniques (ex : MOX, LEV)

Rapport Bénéfice/Risque

- **Moxifloxacin**

- Doit être réservé au traitement des PAC au seul cas où un autre antibiotique ne peut pas être utilisé.
- Dans le traitement d'une exacerbation aiguë de bronchite chronique ou d'une sinusite bactérienne aiguë, il convient de n'utiliser MOX que lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé ou a échoué.

- **Lévofoxacin**

- Indiqué chez l'adulte dans le traitement des sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires, infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés,
- Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées, prostatites chroniques bactériennes, cystites non compliquées, maladie du charbon (prophylaxie post-exposition et traitement curatif)

Absence d'Indication en Première Intention

- **Endocardite Infectieuse**

- HACEK : CIP est la dernière des alternatives
- *C. burnettii* : doxycycline + OFL
- *Legionella* sp : CIP + RIF
- **Indication exceptionnelles, avis spécialisé**

- **Infections cutanées et des parties molles**

- Pas d'indication en 1^{ère} intention
 - Ni pour infections cutanées et des parties molles
 - Ni pour infections parties molles du diabétique
- Indications ciblées possibles sur documentation
 - *Pasteurella* sp si allergie avérée grave aux bêta-lactamines
 - *Bacillus anthracis*

Absence d'Indication en Première Intention

- **Infections Intra-Abdominales**

- SI allergie avérée et grave aux bêta-lactamines;
- Pathologie communautaire et absence de facteur de risque de bactérie résistante :
 - OFL* (400 mg puis 200 mg x 2/jour);
- Autres cas :
 - CIP* (800 mg puis 400 mg x 3/jour);

- **Infection spontanée liquide d'ascite chez le cirrhotique**

- SI allergie avérée et grave aux C3G;
- OFL (400 mg puis 200 mg x 2/jour) sauf si prophylaxie par NOR;
- CIP si *P. aeruginosa* suspecté ou prouvé;

* Association systématique à imidazolé

Absence d'Indication en Première Intention

- **Méningite bactérienne aigue communautaire**
 - SI allergie avérée grave aux bêta-lactamines
 - LEV si suspicion de *N meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli*
- **Infection invasive à *N. meningitidis***
 - SSI allergie avérée grave aux bêtalactamines
 - CIP ou LEV
- **Encéphalite à *M. pneumoniae*, *C. burnetii***
 - FQ + RIF + doxycycline
- **Prophylaxie des Infections invasives à méningocoque**
 - Si contre-indication ou résistance confirmée à RIF

Absence d'Indication en Première Intention

- **PAC ambulatoire**

- Adulte sain : Pas d'indication en 1^{ère} intention
 - Si échec à 48h d'un traitement initial dont le spectre ne couvre pas *S. pneumoniae* et « atypiques »;
- Adulte avec comorbidité, sujet âgé
 - Si allergie avérée grave aux bêta-lactamines

- **PAC non sévère, hospitalisée**

- Adulte jeune : Pas d'indication en 1^{ère} intention
 - Si échec à 48h d'un traitement initial dont le spectre ne couvre pas *S. pneumoniae* et « atypiques »
- Adulte avec comorbidité, sujet âgé
 - Si allergie avérée grave aux bêta-lactamines
 - Si échec à 48h d'un traitement initial ne ciblant pas les bactéries « atypiques »

Absence d'Indication en Première Intention

- **PAC sévère:**

- LEV IV possible si macrolide IV inapproprié
- Après exclusion d'une légionellose à 48-72h : stop LEV

- **Légionellose**

- Gravité légère à modérée :
 - FQ non recommandées : Macrolides = 1^{er} choix
- Formes graves (USI, immunodéprimés) :
 - LEV*, OFL, CIP en monothérapie ou association (macrolide, RIF)

* LEV est le choix préférentiel. MOX ne peut être associé aux macrolides IV est de ce fait exclue de la stratégie thérapeutique

Absence d'Indication en Première Intention

- **Pneumonie nosocomiale**

- Absence d'arguments pour une PN à germes multi-R
 - LEV ou MOX SSI allergie avérée et grave aux bêta-lactamines
- Présence d'arguments pour une PN à germes multi-R
 - FQ à activité anti-*Pseudomonas* (CIP) en remplacement d'un aminoside si l'usage de ce dernier est formellement inapproprié.
 - Association impérative à une bêta-lactamine à large spectre.
 - La durée d'utilisation de la FQ ne doit pas dépasser 5 jours

- **Exacerbation de BPCO**

- Pts sans dyspnée d'effort ou dyspnée modérée (VEMS > 30%)
 - Pas d'indication
- Pts avec dyspnée au moindre effort ou de repos en dehors exacerbation (VEMS < 30% valeur prédite)
 - FQ anti pneumococcique si allergie avérée grave aux bêta-lactamines

Absence d'Indication en Première Intention

- **Tuberculose**

- Pas d'indication si *M. tuberculosis* multi S
- Indications :
 - Multi-résistance après vérification de la sensibilité aux FQ ;
 - Intolérance sévère à une ou plusieurs molécules du traitement de 1^{ère} ligne (ex hépatotoxicité)

- **Autres mycobactéries**

- Aucune indication actuellement en 1^{ère} intention
 - Sensibilité *in vitro* (MOX > LEV > OFL)
 - Données cliniques **très limitées**

Absence d'Indication en Première Intention

- **Sinusites maxillaires aiguës purulentes :**
 - Si aucun ABT adéquat ne peut être utilisé
 - ou si échec documenté
- **Sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, pansinusites dument diagnostiquées :**
 - Alternative à l'amoxicilline + acide clavulanique
 - Prescription réservée aux spécialistes ;
 - LEV PO : 500 mg x 1/jour
 - MOX PO : 400 mg x 1/jour
 - 7-10 jours

Absence d'Indication en Première Intention

- **Urétrites, cervicites dues au gonocoque**
 - Pas d'utilisation en traitement probabiliste :
 - Résistances croisées entre FQ
 - CIP :
 - Seulement après documentation et vérification de la sensibilité
- **Salpingites, endométrites**
 - CIP, OFL :
 - Association obligatoire avec un tt actif sur
 - *N. gonorrhoeae*
 - Anaérobies

Indication en Première Intention

- **Recommandée : BIOTOX**

- CIP, OFL, LEV indiquées dans les situations suivantes :
 - Avant identification de l'agent pathogène responsable,
 - En traitement prophylactique post-exposition et en traitement curatif du charbon, de la peste, de la tularémie,
 - En traitement curatif, en première alternative, dans la fièvre Q

- **Possible : Infections Ostéo Articulaires et Infections Pied diabétique**

- La prescription ne doit pas être probabiliste mais documentée (prélèvements « fiables »)
- LEV, OFL, CIP
- PEF déconseillée
- MOX non recommandée
- En association

Indication en Première Intention

- **Diarrhées aiguës : ABT systématique non recommandée**
 - Indications :
 - Infection bactérienne suspectée
 - Syndrome dysentérique
 - Signe de gravité, fièvre élevée, évolution > 3J
 - Quand débiter
 - Après documentation : cas isolé
 - Après prélèvement sans attendre résultats : cas groupés
- **Gastro entérites en EHPAD**
 - Après prélèvement sans attendre résultats
- **Traitement recommandé :**
 - OFL 200 mg/j ou CIP 500 mg/j
 - Sauf si *C. jejuni* FQ-R ou *C. difficile*

Indication en Première Intention

- **Diarrhée du voyageur**
 - Gravité moyenne ou sévère, fébrile, glairo-sanglante
 - Sauf retour d'Asie car résistances bactériennes
 - OFL 200 mg/j ou CIP 500 mg/h
- **Diarrhée à *Shigella sonnei***
 - OFL 200 mg/j ou CIP 500 mg/h
- **Fièvre Typhoïde**
 - FQ alternative à ceftriaxone ou azithromycine
 - CIP 500 mg x 2/j ou OFL 400 mg x 2/jour
 - PO préférentiellement
 - 7 à 10 j
 - Sauf si retour d'Asie : souches CIP-R
 - Dans ce cas : azithromycine ou ceftriaxone

Indication en Première Intention : Neutropéniques Fébriles

- **FQ en préventif**

- Recommandé dans les autogreffe médullaires (ECIL)
- Discuté dans les allogreffe (ECIL)
- Recommandé dans les neutropénies de longue durée (IDSA)

- **FQ en curatif**

- Probabiliste ambulatoire
 - FQ PO & bêta-lactamine + inhibiteur bêta-lactamase pour neutropénies à faible risque
 - LEV 500 mg x 2 puis x1 si suspicion d'infection pulmonaire, ou CIP 400 mg x 3
- Probabiliste hospitalisation
 - En cas de contre indication aux aminosides,
 - Dans les neutropénies fébriles avec sepsis nécessitant une bithérapie
- Documenté
 - Respect strict des critères PKPD
 - Réévaluation J3-J5 impérative

Indication en Première Intention

- **Antibioprophylaxie chirurgicale**

- Chirurgie ophtalmologique

- Cataracte, chirurgie à globe ouvert avec facteur de risque*
- Traumatisme à globe ouvert
- LEV :
 - 500 mg à 12h,
 - puis 2-4h avant chirurgie

- Chirurgie urologique : biopsie de prostate

- OFL :
 - 400 mg 1h avant biopsie

* diabète, implantation d'un dispositif intra oculaire autre que celui de la cataracte, implantation secondaire, antécédent d'endophtalmie, patient monophtalme

Sécurité d'Emploi

- **Cardio vasculaire : 3 groupes en fonction du risque d'induire une prolongation de l'intervalle QT**
 - FQ ayant démontré un potentiel réel à prolonger régulièrement l'intervalle QT :
 - Moxifloxacin , forme IV +++
 - FQ associées à un faible potentiel à prolonger l'intervalle QT :
 - LEV, NOR, OFL
 - FQ associées à un très faible potentiel à prolonger l'intervalle QT (ou pas possible de conclusion définitive) :
 - PEF
 - Prescription FQ du groupe 1 (MOX), contre-indiquée pts avec facteurs de risque accrue de Torsade de Pointe :
 - Situations susceptibles d'allonger l'intervalle QT
 - Hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie,
 - Allongement congénital ou consécutif à d'autres co-prescription de l'intervalle QT

Conclusion

- **Les FQ : une famille majeure en 2013**
- **Mais utilisation associée à des**
 - Effets indésirables cliniques, biologiques
 - Dommages collatéraux écologiques importants
- **Place limitée en première intention, et en probabiliste**
- **Bon usage :**
 - Utilisation réfléchie ☐
 - Infection documentée
 - Évaluation balance bénéfice/risque☐