

Place des Fluoroquinolones : Synthèse de la MAP

Christian Chidiac

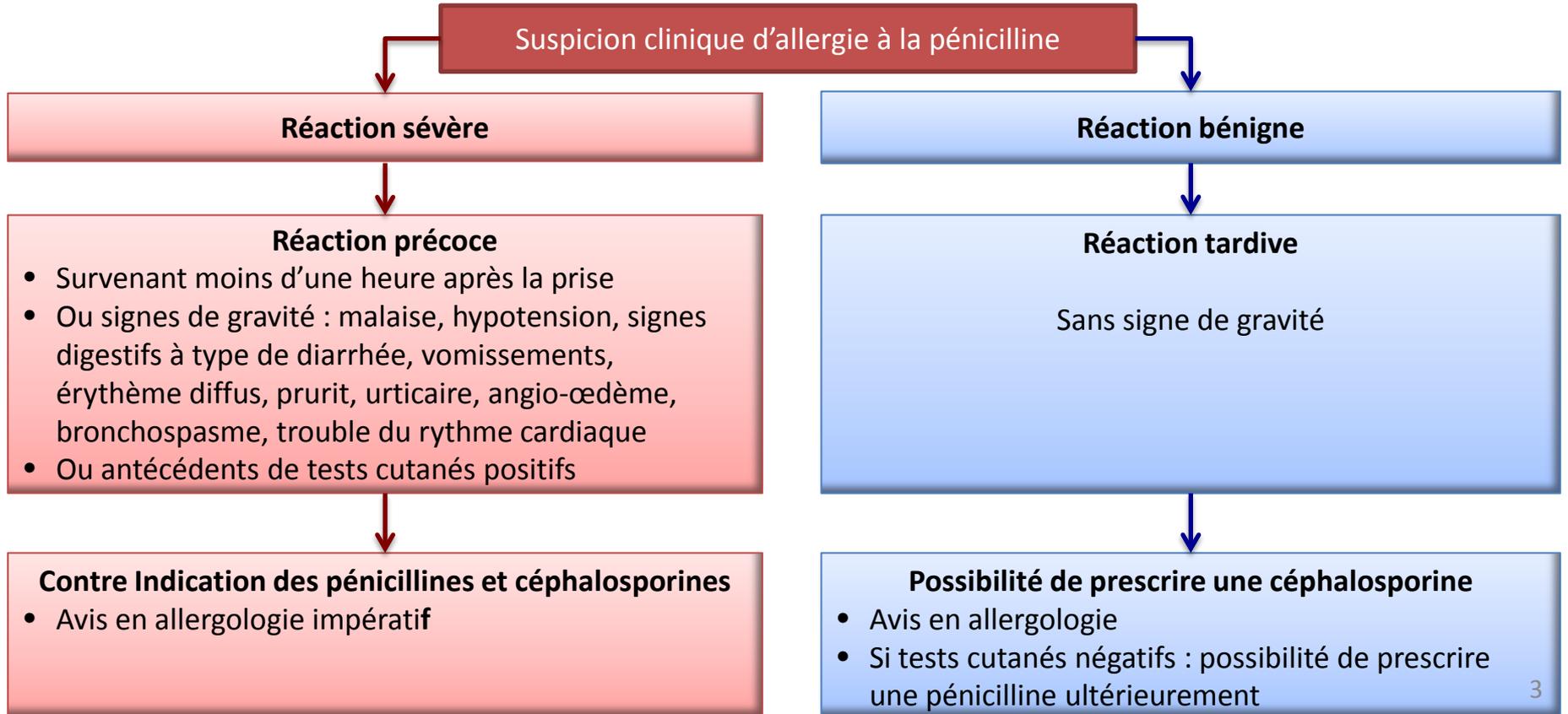
Maladies Infectieuses et Tropicales - Lyon

christian.chidiac@univ-lyon1.fr

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : néant**
- **Liens durables ou permanents : HCSP**
- **Interventions ponctuelles : Gilead Sciences, Janssen, Pfizer, ViiV, Basilea, Eumedica, MSD, Astellas, Astra Zeneca**
- **Intérêts indirects : ?**

Annexe 2 : Conduite à Tenir en Cas d'Allergie à la Pénicilline



Situation N°1

- Mr J, 79 ans, pensionnaire en EHPAD, est victime à son tour d'une gastro-entérite fébrile depuis 24 h. Quel antibiotique per os proposez-vous ?
 1. Amoxicilline acide clavulanique
 2. Métronidazole
 3. Vancomycine per os
 4. Fidaxomycine
 5. Ofloxacine

Situation N°1

- Mr J, 79 ans, pensionnaire en EHPAD, est victime à son tour d'une gastro-entérite fébrile depuis 24 h. Quel antibiotique per os proposez-vous ?
 1. Amoxicilline acide clavulanique
 2. Métronidazole
 3. Vancomycine per os
 4. Fidaxomycine
 5. Ofloxacine

Situation N°1b

- Mr J, consulte pour diarrhée aigue fébrile glairo-sanglantes. Il revient d'un déplacement professionnel de 6 jours en Afrique du Nord. Quel antibiotique proposez-vous ?
 1. Amoxicilline acide clavulanique
 2. Métronidazole
 3. Ciprofloxacine
 4. Ceftriaxone IV
 5. Fidaxomycine

Situation N°1b

- Mr J, consulte pour diarrhée aigue fébrile glairo-sanglantes. Il revient d'un déplacement professionnel de 6 jours en Afrique du Nord. Quel antibiotique proposez-vous ?
 1. Amoxicilline acide clavulanique
 2. Métronidazole
 3. Ciprofloxacine
 4. Ceftriaxone IV
 5. Fidaxomyicine

MAP FQ : Diarrhées Aigues Bactériennes

- ABT si syndrome dysentérique, signe de gravité, fièvre élevée , ou évolution >3 J.
 - Après documentation bactériologique lorsqu'il s'agit d'un cas isolé,
 - Sans attendre les résultats si cas groupés autour d'un cas documenté.
 - En EHPAD, débiter ABT après prélèvements sans attendre les résultats.
- Antibiotique de 1^{ère} intention :
 - FQ par voie : ofloxacine ou ciprofloxacine, 3 à 5 jours
 - Sauf suspicion de diarrhée à germes résistants : *Campylobacter jejuni* résistant aux FQ ou *Clostridium difficile*.

Situation N° 2

- Mme G, 48 ans, se présente pour céphalées importantes au vertex, majorées la nuit et en antéflexion de la nuque, douleurs rétro-orbitaires, obstruction nasale unilatérale fièvre à 40°C, oedème palpébral inflammatoire unilatéral. Vous suspectez une sinusite purulente ethmoïdale. Quelle antibiotique prescrire ?
 1. Amoxicilline
 2. Céfixime
 3. Amoxicilline + ac.clavulanique
 4. Lévofloxacine
 5. TMP/SMX

Situation N° 2

- Mme G, 48 ans, se présente pour céphalées importantes au vertex, majorées la nuit et en antéflexion de la nuque, douleurs rétro-orbitaires, obstruction nasale unilatérale fièvre à 40°C, oedème palpébral inflammatoire unilatéral. Vous suspectez une sinusite purulente ethmoïdale. Quelle antibiotique prescrire ?
 1. Amoxicilline
 2. Céfixime
 3. Amoxicilline + ac.clavulanique
 4. Lévofloxacine
 5. TMP/SMX

MAP FQ : Sinusites

- **Sinusites maxillaires aiguës : FQ non indiquées.**
 - **Sauf** en cas de sinusites radiologiquement et/ou bactériologiquement documentées
 - **Lorsqu'aucun autre antibiotique adéquat ne peut être utilisé ou en cas d'échec thérapeutique documenté.**
- **Sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, les pansinusites dument diagnostiquées situations les plus sévères et susceptibles de complications :**
 - **Prescriptions réservées aux spécialistes ;**
 - Lévofoxacine*, moxifloxacine* : alternative à l'amoxicilline + acide clavulanique
 - lévofoxacine PO : 500 mg x 1/jour
 - moxifloxacine PO : 400 mg x 1/jour, pendant 7-10 jours

Situation N° 3

- Vous examinez en ville Mr X, 68 ans,
 - Toux, fièvre et expectoration mucopurulente
 - De début brutal,
 - L'ensemble étant rattaché à une PAC Rx;
 - Antécédents :
 - Bon état général
 - Diabète équilibré
 - Insuffisance cardiaque congestive bien équilibrée;
 - Aucun antécédent infectieux les deux années précédentes



Situation N° 3

Quelle antibiothérapie proposez-vous ?

1. Macrolide per os
2. Amoxicilline per os
3. Amoxicilline + acide clavulanique
4. Lévofloxacine
5. C3G per os

Situation N° 3

Quelle antibiothérapie proposez-vous ?

1. Macrolide per os
2. Amoxicilline per os
- 3. Amoxicilline + acide clavulanique**
4. Lévofloxacine
5. C3G per os

Situation N° 3

- Antibiothérapie PAC, adulte avec comorbidité, sujet âgé sans signe de gravité (Rappel MAP 2010):
 - Amoxicilline + ac. clavulanique
 - FQAP (LEV)
 - Ceftriaxone
- FQAP exclue en première intention (MAP FQ)

Quinolones « Respiratoires » : Balance Bénéfice/Risque

Moxifloxacine

AFSSAPS 29 juillet 2009

- Izilox® doit être désormais réservé au traitement des PAC au seul cas où un autre antibiotique **ne peut pas être utilisé**.
- Dorénavant, les médecins doivent prescrire Izilox® **uniquement** :
- Pour le traitement des PAC **lorsqu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé**.
- Pour le traitement des sinusites bactériennes aiguës ou des EBPCO, lorsque l'infection a été correctement diagnostiquée et **qu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé** ou a échoué.

Lévofloxacine

Sanofi 12 decembre 2012

- Tavanic® est désormais 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**

MAP FQ : PAC non Sévères, en Ambulatoire

- Les FQ :
 - Ne sont pas indiquées chez l'adulte sain en 1^{ère} intention
 - Peuvent être utilisées chez le sujet sain en 2^{ème} intention (échec)
 - Peuvent être utilisées chez l'adulte avec comorbidités et le sujet âgé en 1^{ère} intention
 - **Lorsque** l'usage de l'amoxicilline + acide clavulanique ou des céphalosporines parentérales **est jugé inapproprié**
 - Allergie avérée et grave aux bêta-lactamines contre indiquant formellement leur utilisation.

MAP FQ : PAC non Sévères, en Hospitalisation

- Les FQ :
 - Ne sont pas indiquées chez l'adulte jeune à l'hôpital
 - Peuvent être utilisées chez le sujet sain en 2^{ème} intention (échec)
 - Peuvent être utilisées en 1^{ère} intention, chez l'adulte avec comorbidités et le sujet âgé
 - En cas de suspicion de BGN
 - **Lorsque** l'usage des bêtalactamines **est jugé inapproprié**
 - Allergie avérée et grave aux bêta-lactamines contre indiquant formellement leur utilisation.
 - Peuvent être utilisées en 2^{ème} intention, chez le sujet âgé, l'adulte avec comorbidités et le sujet institutionnalisé, en cas d'échec à 48 heures d'un traitement initial ne ciblant pas les germes « atypiques »

MAP FQ : Légionellose

- Formes de gravité légère à modérée : FQ non recommandées
 - Pts ambulatoires, hospitalisés aux urgences ou en médecine
 - **Macrolides** en monothérapie : **choix préférentiel**.
- Formes graves (hospitalisation en service de soins intensifs ou de réanimation), formes de l'immunodéprimés:
 - Lévofloxacine*, ofloxacine, ciprofloxacine en monothérapie ou en association :
 - Lévofloxacine* : choix préférentiel.
 - Moxifloxacine :
 - réservée au traitement des PAC lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé
 - ne peut être associée aux macrolides administrés par voie IV,
 - exclue de la stratégie thérapeutique en cas de légionellose.

MAP FQ : PAC Sévère

- Rappel MAP VRB :
 - C3G IV + macrolide IV ou FQAP (LEV) (cas général)
- La lévofloxacine* IV peut être utilisée pour couvrir les bactéries atypiques chez tous les patients dès lors que l'usage d'un macrolide IV est jugé inapproprié.
- L'exclusion d'une légionellose grave après 48-72 heures d'évolution, impose de stopper le traitement par lévofloxacine, avec relai adapté à l'agent infectieux en cause

MAP FQ : Pneumonie Nosocomiale

- **Absence d'argument pour une PN due à des germes multi résistants :**
 - FQ anti-pneumococcique en 1^{ère} intention
 - Uniquement en cas d'allergie avérée et grave aux bêta-lactamines).
- **Présence d'arguments pour une PN due à des germes multi résistants :**
 - FQ à activité anti-*Pseudomonas* (**ciprofloxacin**) alternative à un aminoside lorsque l'usage de ce dernier est formellement inapproprié.
 - Association impérative à bêta-lactamine à large spectre.
 - Durée d'utilisation de la FQ ≤ 5 jours.

MAP FQ : Infections à Mycobactéries

- *M. tuberculosis* :
 - Pas d'indication en 1^{ère} intention pour la tuberculose multi-S;
 - Indications :
 - tuberculose multi-R, et sensibilité aux fluoroquinolones ;
 - tuberculose multi-S et intolérance sévère à une ou plusieurs molécules du traitement de 1^{ère} ligne
 - aucune étude clinique solide ne permet, de préconiser l'utilisation des FQ dans le but de raccourcir la durée du traitement anti-tuberculeux
- Mycobactérie atypique :
 - Aucune indication systématique en 1^{ère} ligne

Situation N° 5

- Mme Zoé, 28 ans, est connue pour cystites récidivantes.
- Elle est hospitalisée pour :
 - Douleur lombaire gauche et brûlures mictionnelles,
 - Fièvre à 39°C et frissons depuis 48h,
 - Chute tensionnelle TAs < 90 mmHg
- Une pyélonéphrite aigue grave est suspectée

Situation N° 5

Quelle antibiothérapie probabiliste proposez-vous ?

1. C3G parentérale en monothérapie
2. FQ en monothérapie
3. C3G IV + FQ
4. Témocilline IV
5. C3G + amikacine

Situation N° 5

Quelle antibiothérapie probabiliste proposez-vous ?

1. C3G parentérale en monothérapie
2. FQ en monothérapie
3. C3G IV + FQ
4. Témocilline IV
5. C3G + amikacine

MAP IU : Traitement Probabiliste des PNA Graves

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine
- Si allergie : aztréonam + amikacine
- Si antécédent de BLSE (IU ou colonisation urinaire < 6 mois)
 - carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
- Si choc septique, ET présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE
 - carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

FQ et Infections Urinaires (Probabiliste)

	Probabiliste
Cystite aiguë simple	3 ^{ème} intention
Cystite aiguë; FDR complication	Documentation +++; 4 ^{ème} intention
Cystite aiguë récidivante	FQ à éviter
PNA simple sans signe de gravité	1 ^{ère} intention : FQ ; Alternative : C3G IV
PNA , FDR complication, sans gravité	1 ^{ère} intention : C3G IV > FQ ;
PNA grave	Non recommandé
IU masculine sans fièvre ni rétention ni ID	Documentation +++; C3G IV > FQ
IU masculine , fièvre ou rétention ou ID	
Sans gravité	G3G > FQ
Gravité	FQ non recommandé

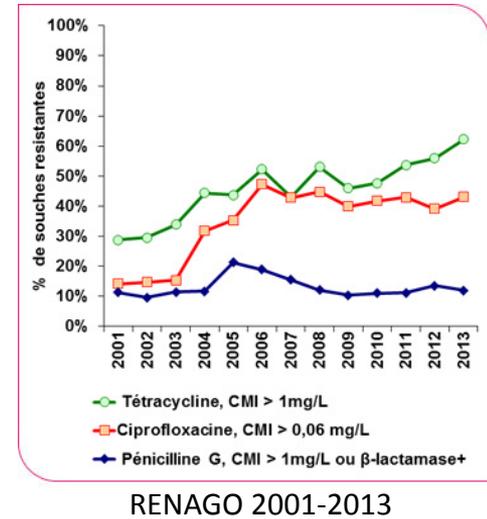
Situation N°6

- Karl-Yohann, 35a, se présente pour urétrite aigue évoluant depuis 12 heures. Quel antibiotique prescrivez-vous ?
 1. Amoxicilline
 2. TMP/SMX
 3. Ciprofloxacine
 4. Ofloxacine
 5. Ceftriaxone 500 mg IM

Situation N°6

- Karl-Yohann, 35a, se présente pour urétrite aigue évoluant depuis 12 heures. Quel antibiotique prescrivez-vous ?

1. Amoxicilline
2. TMP/SMX
3. Ciprofloxacine
4. Ofloxacine
5. Ceftriaxone 500 mg IM



MAP FQ : Urétrites et Cervicites non compliquées

- Les FQ ne peuvent plus être utilisées en traitement probabiliste des urétrites et cervicites en raison des résistances du gonocoque aux FQ,
- Seule la **ciprofloxacin**e pourrait être utilisée sous réserve
 - d'une documentation bactériologique
 - D'une vérification de l'efficacité *in vitro* [antibiogramme],
 - **Situation incompatible avec un traitement probabiliste.**
- Ofloxacin, norfloxacin et péfloxacin ne peuvent pas être recommandées :
 - résistance croisée entre FQ.
 - moins bonne activité que la ciprofloxacin vis-à-vis du gonocoque,
 - norfloxacin : la moins performante,
 - ofloxacin : mauvaise diffusion pharyngée

Situation N°7

Mme Zoé, 29 ans , est hospitalisée aux urgences pour salpingite aigue et probable abcès tubo-ovarien. Quelle antibiothérapie préconisez-vous ?

1. Moxifloxacine
2. Ofloxacine
3. Ciprofloxacine
4. Ceftriaxone + docycycline + métronidazole
5. Lévofloxacine + cyclines



Situation N° 7

Mme Zoé, 29 ans , est hospitalisée aux urgences pour salpingite aigue et probable abcès tubo-ovarien. Quelle antibiothérapie préconisez-vous ?

1. Moxifloxacine
2. Ofloxacine
3. Ciprofloxacine
4. Ceftriaxone + docycycline + métronidazole
5. Lévofloxacine + cyclines

Infections Génito Urinaires

- Les FQ recommandées, **ciprofloxacin** ou **ofloxacin**,
- ne peuvent être utilisées
- qu'en association avec un traitement actif sur *Neisseria gonorrhoeae* et les germes anaérobies

Situation N°8

- Mr J, 70 ans, porteur d'une PTHG depuis 8 ans, présente un état inflammatoire avec un trajet fistuleux ; vous y avez identifié un *S. aureus* poly S. Quelle antibiothérapie probabiliste proposez-vous ?
 1. Pénicilline G à forte posologie
 2. Pénicilline M + aminoglycoside initialement
 3. Ofloxacine + rifampicine
 4. TMP/SMX
 5. Tygécycline

Infections Ostéo-Articulaires

- **La prescription des FQ ne doit pas être probabiliste** au cours des infections ostéo-articulaires
- Mais uniquement guidée par les résultats de l'antibiogramme de la(des) bactérie(s) isolée(s) de prélèvements fiables.
- **Leur utilisation en probabiliste doit être exceptionnelle**

Situation N°9

- Mme Irma, 76a, diabétique, artéritique, est hospitalisée pour récurrence d'érysipèle sur intertrigo interdigital mycosique.
- Quelle antibiothérapie proposez-vous ?
 1. Amoxicilline
 2. Pénicilline M
 3. Pristinamycine
 4. Moxifloxacine
 5. Ofloxacine



Infections cutanées et des parties molles

- Mme Irma, 76a, diabétique, artéritique, est hospitalisée pour récurrence d'érysipèle sur intertrigo interdigital mycosique.
- Quelle antibiothérapie proposez-vous ?
 1. Amoxicilline
 2. Pénicilline M
 3. Pristinamycine
 4. Moxifloxacine
 5. Ofloxacine



Infections cutanées et des parties molles

- Mme Irma, 76a, diabétique, artéritique, est hospitalisée pour récurrence d'érysipèle sur intertrigo interdigital mycosique.
- Quelle antibiothérapie proposez-vous ?

1. Amoxicilline
2. Pénicilline M
3. Pristinamycine
4. Moxifloxacine
5. Ofloxacine

MAP FQ

- Il n'y a **pas d'indication à utiliser les FQ en 1^{ère} intention** dans les infections cutanées y compris dans les situations de plaies traumatiques.
- La prescription de FQ en probabaliste **n'est pas recommandée** au cours des infections de la peau et des parties molles du pied chez les patients diabétiques.

Situation N°10

- Mr J est hospitalisé pour une EI présumée à streptocoque (valves natives). Il a une allergie grave prouvée aux bêtalactamines, et un capital veineux réduit (ex toxicomane) : Quelle antibiothérapie ?
 1. Amoxicilline + gentamycine
 2. Ceftriaxone + gentamycine
 3. Lévofloxacine
 4. Vancomycine + gentamycine
 5. Doxycycline + TMP/SMX



Situation N°10

- Mr J est hospitalisé pour une EI présumée à streptocoque (valves natives). Il a une allergie grave prouvée aux bêtalactamines, et un capital veineux détruit (ex toxicomane) : Quelle antibiothérapie ?
 1. Amoxicilline + gentamycine
 2. Ceftriaxone + gentamycine
 3. Lévofloxacine
 4. Vancomycine + gentamycine
 5. Doxycycline + TMP/SMX

Endocardites Infectieuses

- Mr J est hospitalisé pour une EI présumée à streptocoque (valves natives). Il a une allergie grave prouvée aux bêtalactamines, et un capital veineux détruit (ex toxicomane) : Quelle antibiothérapie ?
 1. Amoxicilline + gentamycine
 2. Ceftriaxone + gentamycine
 3. Lévofloxacine
 4. Vancomycine + gentamycine
 5. Doxycycline + TMP/SMX

MAP FQ

- **Les FQ n'ont pas de place** pour le traitement probabiliste ou documenté dans les endocardites infectieuses.
- Prescription exceptionnel et spécialisée.
 - EI à HACEK
 - EI à germes intracellulaires

BIOTOX

Indications

Ciprofloxacine :

PO : 500 mg x 2/jour

IV : 400 mg /12 heures

Ofloxacine :

PO : 400 mg x 2/jour

IV : 400 mg /12 heures

Lévofloxacine :

PO : 500 mg x 1/jour

IV : 500 mg x 1/jour

Charbon inhalé :

- 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée

Peste :

- traitement prophylactique post-exposition :7 jours
- traitement des personnes symptomatiques : 10 jours

Tularémie :

- traitement prophylactique post-exposition: 14 jours
- traitement des personnes symptomatiques: 14 jours

Fièvre Q :

- traitement prophylactique post-exposition :1 semaine
- traitement des personnes symptomatiques : 2 à 3 semaines

Conclusion I

- **Les quinolones restent indiquées en première intention :**
 - IOA documentées, infections du pied diabétique documentées
 - Utilisation en probabiliste à limiter au maximum.
 - Certaines infections urinaires : PNA simple, infections urinaires masculines ambulatoires en cas de fièvre et de mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires,
 - Légionellose (formes graves et/ou des ID), la fièvre Q.
 - BIOTOX : prophylaxie post exposition et tt curatif du charbon, de la peste, et de la tularémie.

Conclusion II

- **Seconde ou troisième ligne :**
 - **Soit après documentation microbiologique ou en association :**
 - urétrites, cervicites dues au gonocoque sensible aux quinolones,
 - salpingites et endométrites (associer impérativement un traitement actif sur *N. gonorrhoeae* et anaérobies).
 - **Soit en cas d'impossibilité d'utiliser d'autres antibiotiques** (allergie vraie aux bêtalactamines contre indiquant leur utilisation) :
 - pneumonies communautaires,
 - pneumonie nosocomiale en absence d'argument pour une BMR,
 - sinusites maxillaire aiguë purulente, méningite en cas de suspicion de *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli* et prophylaxie des infections invasives à *N. meningitidis*,
 - infections intra abdominales,
 - infections spontanées du liquide d'ascite.
 - **Soit en seconde ou troisième intention (après échec par exemple) :**
 - sinusites maxillaire aiguë purulente,
 - pneumonie communautaire,
 - infections urinaires (cystite simple, cystite à risque de complication, infections urinaires masculines).

Règles d'Utilisation des FQ : Rappel

- Eviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ;
- Ne pas prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient, et tenir compte des antécédents de traitement par FQ, avec prise en compte d'une prescription antérieure d'une FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication (facteur important d'isolement de souche résistante) ;
- Choisir la FQ la plus active sur la bactérie isolée ou présumée responsable de l'infection ;
- Choisir la FQ qui a la pharmacocinétique la plus adéquate au site de l'infection ;
- Respecter la posologie recommandée de la FQ car elle permet d'obtenir les objectifs Pk/Pd requis

Merci