

# Utilisation des fluoroquinolones et alternatives

F. Roblot

Service de médecine interne et maladies infectieuses  
Poitiers

## Une grande famille ...

- acide nalidixique 1962
- > 800 millions de patients traités
- > 1000 nouvelles molécules synthétisées
- 4 générations
  - flumégine
  - fluor en position 6 (fluoroquinolones), BGN (ofloxacine, ciprofloxacine...)
  - pipérazine ou pyrrolidine en 7 et méthoxy en 8, activité anti anaérobies (lévofloxacine, moxifloxacine, trovafloxacine, gemifloxacine...)
  - + cyclopropyl en 1 et - fluor en 6, moins de toxicité (garenoxacine...)

## Fluoroquinolones disponibles

DCI	Spécialité	Posologie	
		Per os	IV
Enoxacine	Enoxor®	200 mg X 4	
Norfloxacine	Noroxine®	400 mg X 2	
Lomefloxacine	Logiflox®	400 mg X 1	
	Decalogiflox®	400 mg 1 prise	
Ofloxacine	Oflozet®	200 mg X 2	200 mg x 2
	Monoflozet®	200 mg X 2 1 prise	
Pefloxacine	Peflacine®	400 mg X 2	400 mg X 2
	P monodose®	400 mg X 2 1 prise	
Ciprofloxacine	Ciflox®	500 mg X 2	200 mg X 3
	Uniflox®	500 mg 1 prise	
Levofloxacine	Tavanic®	500 mg X 1 ou 2	500 mg X 2
Moxifloxacine	Izilox®	400 mg X 1	

## Fluoroquinolones disparues

- Temafloxacine: SHU, hypoglycémie
- Sparfloxacine: phototoxicité, allongement de l'espace QT
- Trovafloxacine: hépatotoxicité
- Grepafloxacine : allongement de l'espace QT
- Clinafloxacine: phototoxicité

## Pourquoi cet enthousiasme...

- bactéricidie
- biodisponibilité orale
- spectre
- diffusion : indications multiples
  - infections urinaires
  - infections respiratoires
  - infections abdominales
  - infections ostéo-articulaires
  - infections oculaires....

## Pourquoi ces craintes...

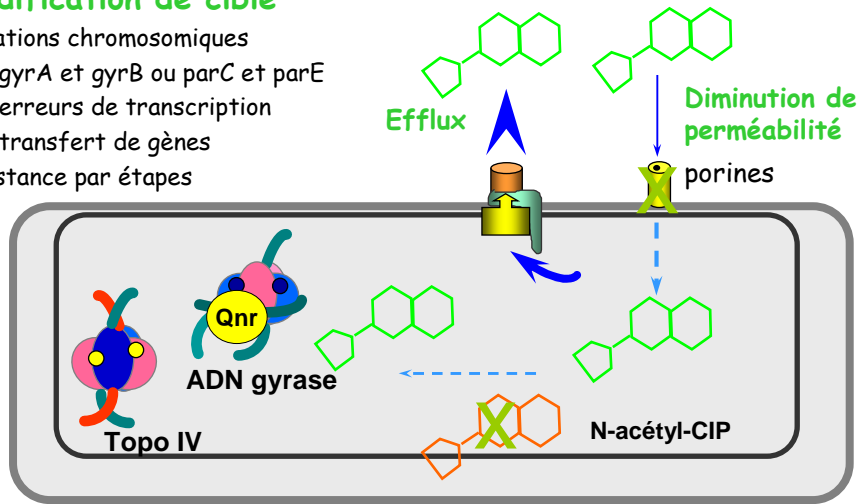
- développement des résistances
  - *E. coli*
  - Entérobactéries
  - *P. aeruginosa*
  - *S. aureus*
  - *S. pneumoniae*
- toxicité...

«*Arx tarpeia Capitoli proxima*»

## Mécanismes de résistance

### Modification de cible

mutations chromosomiques  
 gyrA et gyrB ou parC et parE  
 erreurs de transcription  
 transfert de gènes  
 résistance par étapes



Protection de cible par Qnr

Acétylation

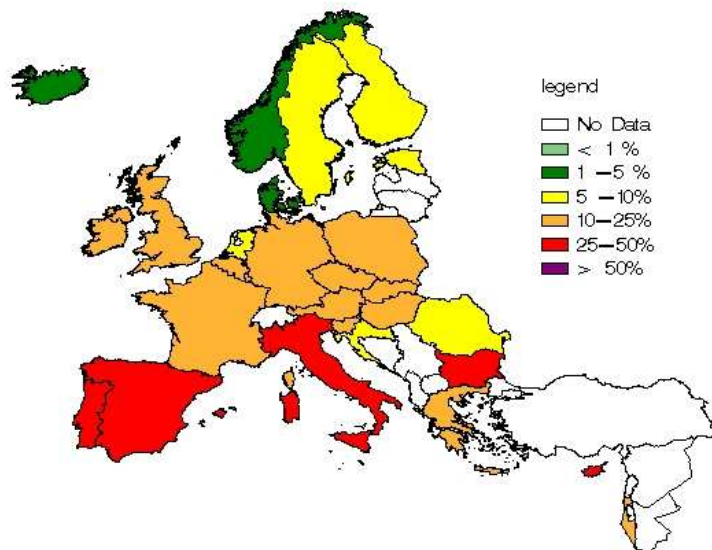
## Résistance par étapes

	1 <sup>st</sup> step	2 <sup>nd</sup> step
Gram négatif	Gyrase (gyrA)	Topo IV
Gram positif	Topo IV (parC)	Gyrase

## Résistance des bactéries à Gram négatif

## Résistance de *E. Coli*

Proportion of Fluoroquinolones resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2005  
(c) EARSS



*E. coli*

Réseau AFORCOPI-BIO 2004 Homme Région : France		Type de prélèvement / Infection : Infections urinaires communautaires Service / Elevage : Adultes (>15 ans)		Méthode de mesure : CMI			
Antibiotique	c ≤	C >	Total Souches	% de souches			
				S	I	R	
Amoxicilline	4	16	158	62%	1%	37%	Ⓚ
Amoxicilline + acide clavulanique	4	16	158	68%	18%	15%	Ⓚ
Acide nalidixique	8	16	158	94%	0%	6%	Ⓚ
Ciprofloxacine	0.5	1	158	99%	0%	1%	Ⓚ

Réseau Collège BVH 2003 Homme Région : France		Type de prélèvement / Infection : Bactériémies Service / Elevage : Hôpital		Méthode de mesure : disques ou CMI			
Antibiotique	c ≤	C >	Total Souches	% de souches			
				S	I	R	
Amoxicilline	0	0	619	48%	4%	48%	Ⓚ
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	619	65%	24%	11%	Ⓚ
Acide nalidixique	0	0	619	86%	1%	13%	Ⓚ
Ciprofloxacine	0	0	619	92%	0%	8%	Ⓚ

Réseau C-CLIN Paris-Nord 2004 Homme Région : France		Type de prélèvement / Infection : Bactériémies nosocomiales Service / Elevage : Hôpital		Méthode de mesure : disques ou CMI			
Antibiotique	c ≤	C >	Total Souches	% de souches			
				S	I	R	
Amoxicilline	0	0	446	41%	0%	59%	Ⓚ
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	446	55%	0%	45%	Ⓚ
Acide nalidixique	0	0	446	75%	0%	25%	Ⓚ
Ciprofloxacine	0	0	446	82%	0%	18%	Ⓚ

<http://www.onerba.org>

**Resistance (%) à l'acide nalidixique  
et à la ciprofloxacine in France (2003)**

	NAL	CIP
<i>E. coli</i>	13	8 - 9
<i>P. mirabilis</i>	27	14
<i>K. pneumoniae</i>	13	5
<i>P. aeruginosa</i>	-	30
<i>Acinetobacter</i>	-	67

<http://www.onerba.org>

## Résistance de *P. aeruginosa*

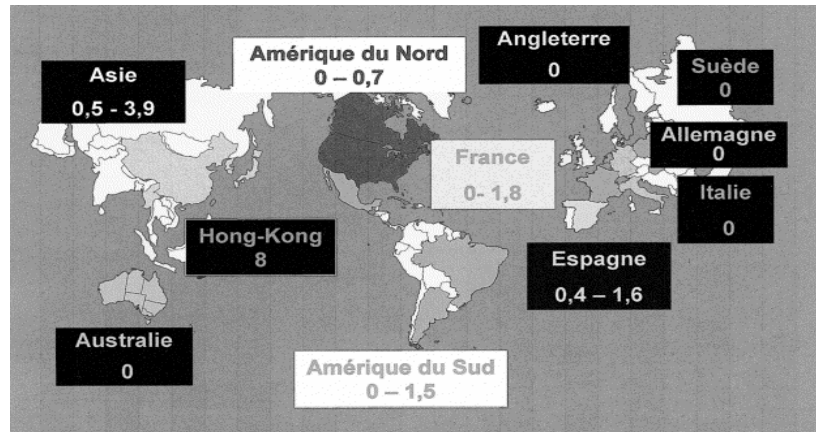
*P. aeruginosa*

Réseau C-CLIN Paris-Nord		2004 Homme		Type de prélèvement / Infection : Bactériémies nosocomiales		Méthode de mesure : disques ou CMI		Région : France		Service / Elevage : Hôpital	
Antibiotique			Total Souches	% de souches							
				S	I	R					
Ticarcilline	0	0	168	71%	0%	29%	Q				
Ceftazidime	0	0	168	85%	0%	15%	Q				
Imipénème	0	0	168	76%	0%	24%	Q				
Amikacine	0	0	168	82%	0%	18%	Q				
Ciprofloxacine	0	0	168	64%	0%	36%	Q				

<http://www.onerba.org>

## Résistance de *S. pneumoniae*

## Résistance de *S. pneumoniae* aux fluoroquinolones respiratoires



## Les cibles des FQ chez *S. pneumoniae*

FQ	Mutant de 1 <sup>er</sup> niveau		Cible préférentielle
	ParC	GyrA	
Pefloxacin	+	-	ParC
Ciprofloxacin	+	-	ParC
Levofloxacin	+	-	ParC
Sparfloxacin	-	+	GyrA
Moxifloxacin	-	+	GyrA
Gatifloxacin	-	+	GyrA
Garenoxacin	-	+	GyrA

Pan & Fisher, AAC 1996,1997,1998 – Varon *et al*, AAC 1999  
 Fukuda *et al*, AAC 1999 – Pestova *et al*, JAC 2000  
 Hartman-Neumann *et al*, AAC 2001 – Houssaye *et al*, AAC 2002

## Détection des mécanismes de résistance

- *par C* péfloxacine
- *gyr A* sparfloxacine
- efflux ciprofloxacine, norfloxacine avec et sans réserpine
- *par C* et efflux norfloxacine

### *S. Pneumoniae* : résistance actuelle aux fluoroquinolones (infections resp. adulte)

Année	N souches	Mécanisme de résistance (%)					Total
		ParC	Efflux	ParC+Efflux	GyrA	ParC+GyrA	
2000 - 2001	675	9 (1,3)	6 (0,9)	2 (0,3)	0	7 (1,0)	24 (3,5)
2002	965	14 (1,5)	8 (0,8)	1 (0,1)	0	14 (1,5)	37 (3,8)
2003	968	9 (1,0)	8 (0,9)	2 (0,2)	0	9 (1,0)	28 (3,1)
2004	980	10 (1,0)	17 (1,7)	1 (0,1)	0	8 (0,8)	36 (3,7)
2005	1008	14 (1,4)	9 (0,9)	0 (0,0)	0	10 (1,0)	33 (3,3)

CMI extrêmes, mg/L	↓	↓		
Lévofloxacine	1 - 2	2 - 16	-	4 - 32
Moxifloxacine	0,12 - 0,25	0,5	-	2 - ≥8

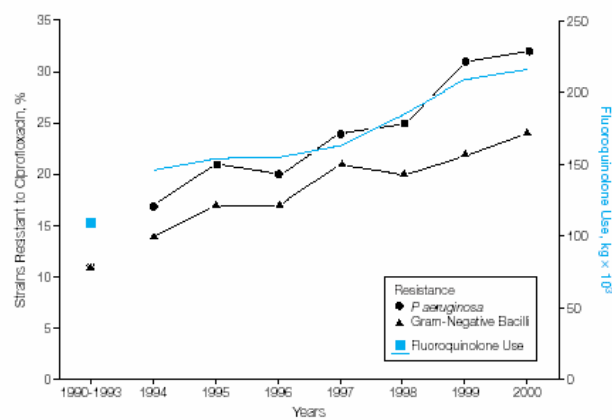
Souches à détecter

## Résistance et consommation...

### Bacilles à Gram négatif

Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units  
Implications for Fluoroquinolone Use

**Figure.** Fluoroquinolone Use and Resistance Rates in *Pseudomonas aeruginosa* and Gram-Negative Bacilli



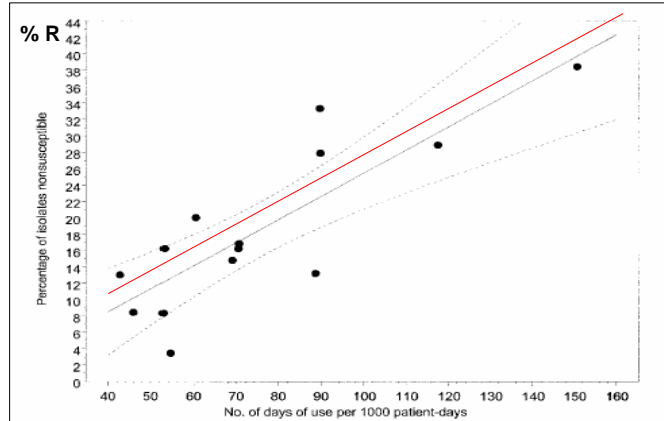
1994-2000  
>35000 souches

Neuhauser et al., JAMA 2003

## *P. aeruginosa*

Hospital-Level Rates of Fluoroquinolone Use and the Risk of Hospital-Acquired Infection with Ciprofloxacin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas Ray G et al., CID 2005; 41: 441-9



## *S. aureus* métiR

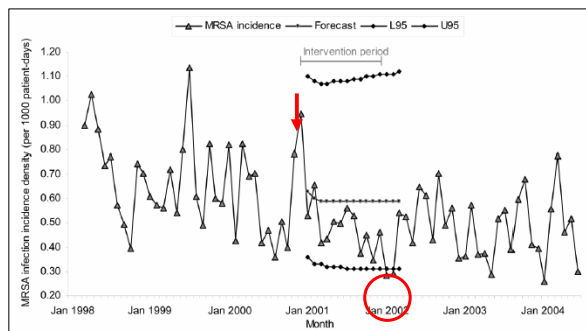
Fluoroquinolone Use and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolation Rates in Hospitalized Patients: A Quasi Experimental Study

Jan 2001 - jan 2002  
1 an "FQ free" au CHU de Caen  
3 CHU de comparaison

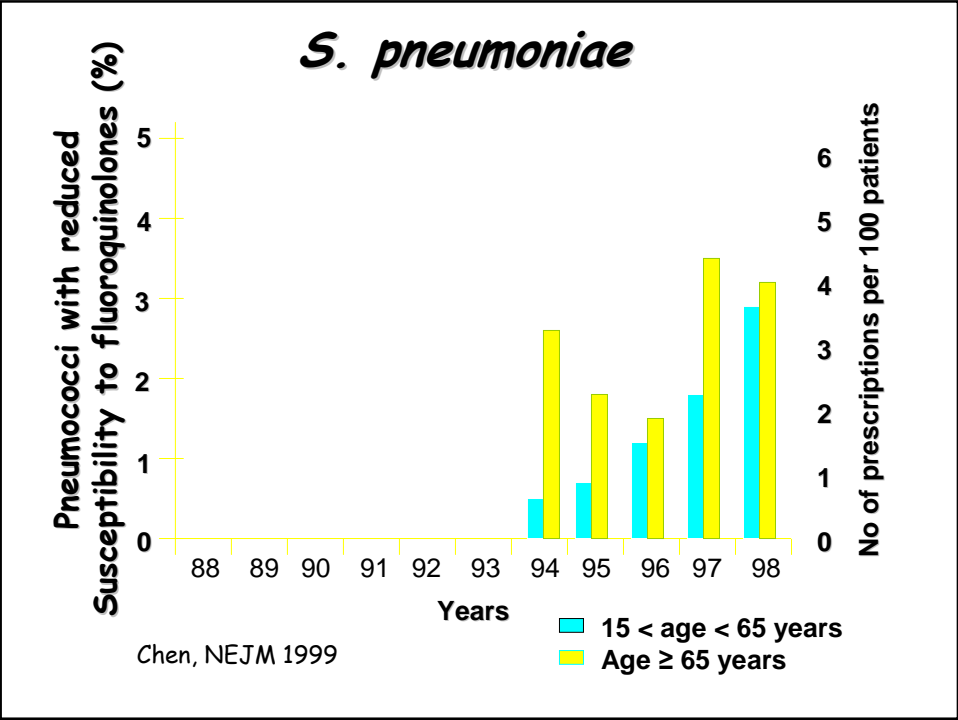
Suivi mensuel :  
-taux de SARM (tous isolats)  
-densité d'incidence des IN à SARM

FQ DDJ :10

Prévalence du SARM :  
97- 00 2001  
Caen 36.0% 32.3%  
3 CHU 36.2% 36.8%



Charbonneau et al., CID 2006; 42: 778-84



**Le bon usage des fluoroquinolones...**

## Quand et comment utiliser la classe des quinolones ?

- Quelle FQ ?
  - ofloxacin + lévofloxacin ?
  - lévofloxacin ou moxifloxacin ?
- Quelles indications ?
  - infections respiratoires ?
  - infections urinaires ?
  - autres indications ?
- Mesures « restrictives » ??
  - *S. pneumoniae* ?
  - BGN (*E. coli*) ?

## Pneumonies communautaires CC SPILF 2006

### PAC présumées bactériennes

#### Antibiothérapie probabiliste des PAC en ambulatoire

	1 <sup>er</sup> choix	Échec amoxicilline à 48 h
<b>Sujets jeunes sans comorbidité</b>	amoxicilline 1 g x 3/j PO Ou pristinamycine 1 g x 3/j PO Ou télithromycine 800 mg/j PO	macrolide Ou pristinamycine 1 g x 3/j PO Ou télithromycine 800 mg/j PO
<b>Sujets âgés sans comorbidité</b>	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO	FQAP lévofloxacin 500 mg/j PO Ou moxifloxacin 400 mg/j PO
<b>Sujets âgés institution</b>	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO Ou ceftriaxone 1 g/j IM/IV/SC Ou FQAP = lévofloxacin 500 mg/j PO moxifloxacin 400 mg/j PO	FQAP lévofloxacin 500 mg/j PO Ou moxifloxacin 400 mg/j PO

# Pneumonies communautaires CC SPILF 2006

## PAC présumées bactériennes

- Antibiothérapie probabiliste des PAC non sévères hospitalisées (SAU, service de médecine)

	Arguments en faveur du pneumocoque	Pas d'arguments en faveur du pneumocoque	
		1 <sup>er</sup> choix	Si échec β-lactamine à 48 h
<b>Sujets jeunes</b> sans comorbidité	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion IV	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perf IV <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> tétracycline 800 mg/j PO	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par tétracycline ou pristinamycine
<b>Sujets âgés</b> sans comorbidité	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion IV	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO/perf IV <b>Ou</b> céfotaxime 1 g x 3/j perf IV <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j IV <b>Ou</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par tétracycline ou pristinamycine
<b>Sujets âgés</b> avec comorbidité(s)	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion IV	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j perf IV <b>Ou</b> céfotaxime 1 g x 3/j perf IV <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j IV <b>Ou</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par tétracycline ou pristinamycine

© S

26

# Pneumonies communautaires CC SPILF 2006

## PAC présumées bactériennes

- Antibiothérapie probabiliste des PAC sévères (Unités de soins intensifs ou réanimation)

	1 <sup>er</sup> choix
<b>Sujets jeunes</b> sans comorbidité	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf IV <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j IV) <b>plus</b> (macrolides IV <b>ou</b> FQAP IV : lévofloxacine 500 mg 2/j IV)
<b>Sujets âgés</b> sans comorbidité	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf IV <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j IV) <b>plus</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j IV)
<b>Sujets</b> avec comorbidité(s)	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf IV <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j IV) <b>plus</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j IV)  si suspicion de pyocyanique : (pipéracilline-tazobactam 4 g x 3/j IV ou céfépime 2 g x 2/j IV ou imipénème 1 g x 3/j IV)  en association avec un aminoside et un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (macrolide ou fluoroquinolone)

© SPILF 2006

27

# Pneumonies communautaires CC SPILF 2006

## Indications et choix de l'antibiothérapie (exacerbations de BPCO)

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 <b>seulement si expectoration franchement purulente verdâtre</b>	Amoxicilline 3g/j Céphalosporine de 2 <sup>e</sup> génération orale (céfuroxime-axétil) Céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération orale (cefpodoxime-proxétil, céfoliam-hexétil) Macrolide Pristinamycine Télithromycine <input type="checkbox"/>
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	Antibiotique systématique	Amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j d'amoxicilline) Céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération injectable (céfotaxime I.V. ou ceftriaxone IV, IM ou SC) <b>Fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine)</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)

© SPILF 2006

36

## FQ : Recommandations AP-HP (oct 04)

### Pneumopathies communautaires : traitement occasionnel de deuxième ligne

- *L'utilisation des fluoroquinolones dites anti-pneumococciques (levofloxacine et moxifloxacine) doit rester limitée (manque de recul sur l'efficacité chez les patients hospitalisés, risque de sélection de résistance, index thérapeutique modéré des produits disponibles) :*
  - échec, allergie, ou intolérance avérée aux antibiotiques de première ligne (amoxicilline dans les infections respiratoires à pneumocoques, macrolides dans les pneumopathies dites « atypiques », télithromycine en cas d'incertitude diagnostique)
- Le recours à la lévofloxacine injectable est exceptionnellement justifié.

## **Infections des voies respiratoires basses...en résumé...**

- PAC ambulatoires
  - sujets âgés institutionnalisés, 2ème intention
- PAC « non sévères » hospitalisées
  - sujets âgés et pas d'argument en faveur du pneumocoque, alternative à la ceftriaxone ou amox-ac clav
- PAC sévères
  - association (alternative au macrolide)
- EABC
  - dyspnée au moindre effort ou de repos
  - 3ème alternative

## **Infections urinaires nosocomiales CC SPILF 2002**

« les fluoroquinolones ne sont pas actives sur les entérocoques. Malgré leur efficacité sur les bactéries à gram négatif rencontrées dans les IUN, leur utilisation doit être raisonnée afin de contrôler l'émergence de résistances. »

## Infections urinaires communautaires

- Intérêt
  - *E. coli*
  - diffusion prostatique
  - traitements « minutes »
- **Pyélonéphrite:** 10 - 21 jours
- **Prostatite:**
  - aiguë : 3-4 semaines
  - chronique : 4-12 semaines
- **Cystite:**
  - non compliquée de la femme < 65 ans : monodose
  - compliquée ou non de la femme > 65 ans ou homme: 7-10 j
  - récidivante : 5 jours

## Antibiothérapie de 1ère intention *Escherichia coli*

Infections urinaires communautaires à *E. coli* n=350  
% Résistance

<i>Antibiotiques</i>	<i>absence de traitement n = 273</i>	<i>traitement antérieur dans le 6 mois n = 77</i>
<i>Amoxicilline</i>	28	63*
<i>Amoxicilline + AC</i>	24	60*
<i>Norfloxacin</i>	3	16*
<i>TMP-SMX</i>	28	52*
<i>Fosfomycine</i>	1	3**

De Mouy. BEH 1998;24:105

## Infections urinaires communautaires en résumé...

- 1er épisode
- ou documentation bactériologique
- alternative = C3G (orale ou IV)

## FQ : avantages et inconvénients

Table 4. Use of quinolones in the clinics: pros and cons

Indication	Pros	Cons
All	PK/PD profile Once-daily administration (as compared to $\beta$ -lactams)	Not recommended for children, or breast-feeding and pregnant women Prudent use in elderly because of increased risk of side-effects (co-morbidities, concurrent therapies) Risk of development of resistance
Respiratory tract infections Acute exacerbation of chronic bronchitis	Higher potency against <i>Haemophilus influenzae</i> than macrolides and ketolides	
Community-acquired pneumonia	Easy switch to oral therapy Coverage of intracellular pathogens	
Cystic fibrosis	Polymicrobial infection Oral administration	Joint complications more frequent in cystic fibrosis patients
Intensive care infections	High activity against Gram-negative bacteria, including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Lack of (or reduced) association with <i>Clostridium difficile</i> colitis No promotion of vancomycin resistance in enterococci	Increasing resistance in nosocomial pathogens

Van Bambeke et al CMI 2005;11:256-80)

## FQ : avantages et inconvénients

Table 4. Use of quinolones in the clinics: pros and cons

Indication	Pros	Cons
Skin and soft tissue infections	Concentration in skin and blister fluid equivalent to serum levels Coverage of Gram-positive and Gram-negative bacteria useful in polymicrobial infections	Too broad a spectrum for uncomplicated infections Resistance increasing in <i>Staphylococcus aureus</i> , including MRSA Combination with anti-anaerobic agent sometimes needed
Osteomyelitis	Oral route shortens hospital stay Penetration into bone	Combination with anti-anaerobic agent sometimes needed (e.g., for diabetics) Association with rifampicin for staphylococci
Abdominal infections	Adequate penetration in infected territories	Insufficient coverage of anaerobes
Intestinal infections	Good absorption, even in cases of diarrhoea, and high concentrations in stool	High resistance in <i>Campylobacter</i> and increasing resistance in <i>Salmonella</i> Limited use in children, who are at greatest risk of infection High cost in developing countries

Van Bambeke et al CMI 2005;11:256-80)

## FQ : avantages et inconvénients

Table 4. Use of quinolones in the clinics: pros and cons

Indication	Pros	Cons
Urinary tract infections	Elevated concentration in the urinary tract (including in the urine and in obstructed tracts) and in the prostate Little dosage adaptation if renal function impaired Easy switch to oral therapy	Increasing resistance
Sexually transmitted diseases	Intracellular penetration	Less effective than macrolides against <i>Chlamydia</i> Resistance widespread in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (with the possible exception of gemifloxacin)
Meningitis	Unique dose efficient in prophylaxis Penetration in CSF	Concentrations lower than in serum in non-inflamed meninges; use limited to very susceptible organisms (Gram-negative bacteria) Use restricted in the population most at risk (children)

Van Bambeke et al CMI 2005;11:256-80)



## Conclusion

usage limité et « raisonné »  
alternatives chaque fois que possible  
« non utilisation des FQ et alternatives »

