CAHIER D'INFORMATIONS

FLUOXINE ® (Comprimé)

Comprimé à 500mg – Boite de 10 Comp.

FLUOXINE ® est une marque déposée, propriété de Exphar s.a.

Ce cahier est destiné à l'usage exclusif des délégués médicaux

RESEAU DE VISITE MEDICALE
SEANCE DE FORMATION

FLUOXINE ®

PLAN

I – PLACE DE LA FLUOXINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS

II - FLUOXINE ® :

1. Indications
2. Propriétés pharmacologiques
3. Pharmacocinétique
4. Contre-Indications
5. Mises en garde – Précautions d'emploi
6. Interactions
7. Effets Indésirables
8. Posologie - Mode d'emploi

III – FLUOXINE – APPORT / Concurrence

IV – DONNEES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

I – PLACE DE LA FLUOXINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS

Le principe actif de la Fluoxine est la : **CIPROFLOXACINE.**

Il s'agit d'une **FLUOROQUINOLONE,** de la famille des QUINOLONES.

Parmi les antibiotiques, les quinolones sont :

des molécules **bactéricides,**

dont l'action intervient par **inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien.**

La première génération des quinolones (acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine, rosoxacine) est surtout active sur les infections urinaires.

La seconde génération, les Fluoroquinolones (péfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, loméfloxacine), ont une **action systémique (bonne diffusion aussi dans les os, prostate, LCR) et un spectre large.**

Leur efficacité intervient au niveau :
pulmonaire/ORL, rénal/urinaire/prostatique, gastro-intestinal, ostéo-articulaire, méningé, sanguin.

En parallèle, leur **toxicité est soit allergique, soit nerveuse.**
Les fluoroquinolones présentent une **intolérance digestive, une photosensibilisation et des arthralgies/tendinopathies.**

Elles est **contre-indiquées pour les femmes enceintes et allaitantes.**
Attention aussi aux effets ostéo-articulaires chez les enfants de moins de 15 ans.

Mais, elles n'ont pas de toxicité rénale, hépatique ou hématologique.

Le bilan des effets indésirables est « favorable », peu important, au regard d'autres molécules.

Place de la Fluoxine

La place de Fluoxine est donc non négligeable compte tenu de **ces données scientifiques**.

Ajoutons le fait que c'est une **Socialité** !

Et nous avons un nouveau produit à **fort potentiel....**

Elle pourra supplanter les « ciprofloxacine » déjà en place et aussi une part des « ofloxacine », pour leur spectre d'action semblable.

Voyons quelques données médicales sur ces molécules :

Les quinolones des années soixante à aujourd'hui.

Les Fluoroquinolones.

Les infections urinaires chez l'adulte.

Pharmacologie clinique des fluoroquinolones chez les brûlés.

La forme pulmonaire de l'Anthrax (maladie du charbon).

Toxicité des antibiotiques.

Les quinolones : des années soixante à aujourd'hui

Geneviève Larouche, M.Sc., pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus.

Résumé

Les quinolones forment une classe d'antimicrobiens qui a pris énormément d'expansion depuis le tout premier agent, l'acide nalidixique. De la couverture des infections urinaires aux infections respiratoires (antimicrobien de troisième génération) ou aux infections intra-abdominales (trovafloxacine), plusieurs molécules ont été synthétisées avec chacune leurs particularités. Compte tenu d'une toxicité non négligeable, certains agents n'ont jamais vu le jour sur le marché canadien. Cet article se veut une revue des différentes quinolones, de leurs indications et de leur place dans la thérapie.

La classe des quinolones a vu le jour au début des années soixante avec la commercialisation du premier agent, l'acide nalidixique (*NegGram*[MD] – Sanofi-Synthelabo). Ce dernier a été grandement utilisé, depuis, pour le traitement des infections urinaires. Un spectre d'action étroit, le développement de résistance et de faibles concentrations sériques ont restreint son utilisation (1). Les fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine) ont vite remplacé cette molécule de première génération en démontrant un spectre d'action élargi avec une bonne couverture des bacilles Gram-négatifs de même qu'une efficacité clinique améliorée. Récemment, deux nouvelles générations de quinolones possédant un spectre d'action encore plus large ont été synthétisées. Les agents de la troisième génération, la lévofloxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine, la grépafloxacine, la gémifloxacine et la sparfloxacine, possèdent un spectre englobant les bactéries Gram-positives, Gram-négatives ainsi que les bactéries atypiques (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila*) et, à ce spectre, s'ajoute la couverture partielle des anaérobes pour la moxifloxacine et la gatifloxacine et la couverture totale pour l'agent de la quatrième génération, la trovafloxacine.

De façon générale, les quinolones sont caractérisées par un large spectre d'activité, une bonne biodisponibilité orale, une bonne pénétration tissulaire et un profil d'effets indésirables favorable (2). Le mécanisme d'action de cette classe pharmacologique consiste en une inhibition de l'ADN gyrase, topoisomérase II bactérienne composée de deux sous-unités A et deux sous-unités B et de la topoisomérase IV (1, 3-4). Ces enzymes sont essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN bactérien; l'inhibition par les quinolones du complexe ADN bactérien - enzymes empêche le «surenroulement» de l'ADN, le relâchement de l'ADN «surenroulé» et entraîne la séparation de la double chaîne hélicoïdale de l'ADN (1, 4-5). Les quinolones sont spécifiques à l'ADN bactérien et exercent une activité bactéricide pendant la phase de multiplication et de repos des bactéries (6). La résistance à ces molécules est médiée par une mutation des gènes codant pour l'ADN gyrase et le *par C* et *E* en particulier chez *S. pneumoniae* en réponse à la ciprofloxacine (5-6). Les mécanismes de résistance aux quinolones aussi rapportés sont une altération de la perméabilité bactérienne et le développement d'une pompe effluente (5, 7).

Efficacité et indications

Les principaux pathogènes impliqués dans les infections non compliquées du tractus urinaire sont *E. coli, S. saprophyticus* et *enterococcus spp.* (8). Le traitement de ces infections se fait la plupart du temps avec l'aide d'un agent administré par voie orale et différents antibiotiques peuvent éradiquer les bactéries en cause. Les quinolones sont habituellement actives contre ces pathogènes; toutefois, dans le cas d'une infection à *enterococcus spp.*, l'utilisation d'une pénicilline à spectre élargi comme l'amoxicilline sera préféré pour assurer une meilleure couverture de ce dernier pathogène. L'emploi des quinolones s'avère un traitement de première ligne lors d'infections urinaires hautes telle la pyélonéphrite ainsi que lors d'infections imputables à des organismes plus résistants (*Pseudomonas spp.* ou autres organismes acquis en milieu hospitalier) (9). La disponibilité intraveineuse et orale de la ciprofloxacine permet facilement le relais par voie orale pour le traitement de ces infections sévères.

Les quinolones semblent avoir une activité *in vitro* contre les principaux pathogènes impliqués dans les infections à *N. gonorrhoeae*, à *C. trachomatis* et à *H. ducreyi* lors des maladies transmissibles sexuellement (MTS) (9, 10). Contrairement à l'ofloxacine, plusieurs échecs ont été rencontrés avec la ciprofloxacine et la norfloxacine dans le traitement des infections génitales à *C. trachomatis*, elles ne sont donc pas indiquées et demeurent une option thérapeutique de substitution lorsque les agents de première ligne ont échoué ou sont contre-indiqués (8,10).

Les ostéomyélites et les arthrites septiques sont des infections systémiques le plus souvent liées à une invasion

de la bactéries *S. aureus*, de bactéries Gram-négatives ou autres Gram-positives (9-11). La forte pénétration des quinolones dans les tissus leur permet d'avoir une place privilégiée dans la thérapie de ces conditions pouvant impliquer des bactéries Gram-négatives tel *P. aeruginosa*.

Avant l'arrivée des agents de troisième et de quatrième génération, même si elles étaient très utilisées (ciprofloxacine), les quinolones n'étaient pas un traitement de choix pour les pneumonies acquises en milieu communautaire (9). La résistance du *S. pneumoniae* aux agents de deuxième génération existe et limite leur utilisation. Ces antibiotiques sont plutôt utilisés lorsque les infections respiratoires sont causées par des bactéries Gram-négatives (*H. influenzae, M. catarrhalis,* bacille Gram-négatif, *P. aeruginosa*) comme les pneumonies nosocomiales et les exacerbations de bronchites chroniques (9-11). Le dernier consensus canadien sur la pneumonie acquise en communauté recommande les quinolones de troisième génération communément appelées quinolones des voies respiratoires comme agent de première ligne (lévofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine) (12). Les décompensations aiguës de la fibrose kystique causées par *P. aeruginosa* sont traitées avec la ciprofloxacine puisque cette dernière exerce une activité accrue contre la bactérie (9-11).

Les gastro-entérites bactériennes sont associées aux *Salmonella spp., Shigella spp., E. coli, Y. enterocolitica* et *C. jejuni* (9). Les quinolones couvrent bien ces micro-organismes. Les concentrations dans les selles et dans la bile atteignent des valeurs respectivement de 100 à 1 000 fois et de 2 à 20 fois supérieures à celles observées dans le plasma après l'administration par voie orale et ce, même en présence de diarrhée (10-13). Les concentrations atteintes dans les parois du tube digestif sont aussi très bonnes. La pénétration des quinolones dans les macrophages favorise une éradication rapide des pathogènes incluant les salmonelles (organismes intracellulaires) (10).

Les cellulites et les pyodermites impliquent fréquemment comme organismes incriminants les souches de *Streptococcus spp.* et *S. aureus* (10-11). Chez les patients diabétiques souffrant de troubles vasculaires périphériques ou d'ulcères de décubitus, l'infection implique souvent, de surcroît, la présence de bactéries Gram-négatives et d'anaérobes (10). Ces infections mixtes peuvent très bien répondre à un traitement comportant une fluoroquinolone en association avec un antimicrobien actif contre les anaérobes (sauf trovafloxacine qui pourrait être utilisée seule).

Ciprofloxacine

La ciprofloxacine (Cipro[MD] – Bayer) est offerte depuis le début des années 1980. Elle est surtout utilisée dans le traitement des infections à bactéries Gram-négatives bien qu'elle soit aussi efficace contre certaines bactéries Gram-positives comme *S. aureus* sensible à la méthicilline et modérément efficace contre *S. pneumoniae* incluant certaines souches résistantes à la pénicilline (14). La résistance de ces deux organismes augmente avec l'utilisation du médicament. La molécule est actuellement en voie d'une perte d'efficacité pour le traitement des infections de la peau et des os ainsi que pour le traitement des infections des voies respiratoires lorsque ces pathogènes sont impliqués. Une des stratégies à adopter pour faire face à ce problème est d'administrer des doses supérieures (1 500 mg/jour) (14-15). Les indications de la ciprofloxacine sont les infections compliquées du tractus urinaire, les maladies transmissibles sexuellement (surtout blennorragie et chancre mou), les infections de la peau et des os impliquant des bâtonnets Gram-négatifs aérobes (diabétique, maladie vasculaire périphérique et ulcère de décubitus), les infections gastro-intestinales (organismes multirésistants), les infections des voies respiratoires inférieures (incluant la fibrose kystique), la neutropénie fébrile (en combinaison avec un agent actif contre les bactéries Gram-positives) (14-15). La ciprofloxacine est la quinolone possédant l'activité antipseudomonas la plus puissante.

Ofloxacine

L'ofloxacine (Floxin[MD] – Janssen-Ortho) démontre un spectre d'action semblable à celui de la ciprofloxacine; elle est utilisée dans les infections du tractus urinaire et de la prostate, les infections de la peau et des os impliquant des bâtonnets Gram-négatifs, les infections gastro-intestinales (organismes multirésistants), les infections des voies respiratoires inférieures, les infections intra-abdominales (avec un agent antianaérobe) et les otites externes malignes. Elle est aussi utilisée pour le traitement de l'urétrite et de la cervicite à *C. trachomatis*, organisme contre lequel l'ofloxacine exerce une activité supérieure comparativement à la ciprofloxacine (8).

Norfloxacine

Selon les auteurs, la norfloxacine (Noroxin[MD] – Merck) est classée avec la première ou la deuxième génération (16-17). Les raisons qui tendent à l'associer avec la première génération incluent une structure chimique apparentée à celle de l'acide nalidixique et une utilisation centrée sur le traitement des infections urinaires (16). Son spectre d'activité est cependant plus large que celui de l'acide nalidixique et elle provoque moins de résistance bactérienne (17). La norfloxacine couvre les pathogènes fréquemment impliqués dans les infections du tractus urinaire tels les *Enterobacteriaceae, S. saprophyticus* et *P. aeruginosa* (17). Elle est aussi efficace

contre les bactéries responsables d'entérites : *salmonella spp., shigella spp., C. jejuni, Y. enterocolitica, E. coli* et *Vibrio* (17). L'antibiotique se concentre au niveau du parenchyme rénal, de la vessie, du foie, des tissus et des parties génito-urinaires, du tube digestif, des amygdales, des muqueuses sinusales et de la bile (18). L'utilisation de la norfloxacine est limitée aux traitements des infections urinaires basses, non compliquées et aux infections gastro-intestinales. La prise orale de cet antibiotique ne permet pas l'atteinte de concentrations sanguines élevées puisque la fraction absorbée est rapidement éliminée au niveau rénal comme l'acide nalidixique (18).

Lévofloxacine et sparfloxacine

Les nouvelles quinolones, la lévofloxacine (Levaquin[MD] – Janssen-Ortho) et la sparfloxacine (Zagam[MD] – Rhône-Poulenc Rorer), sont caractérisées par un spectre d'activité plus large que les quinolones de deuxième génération. Elles sont plus actives contre les micro-organismes Gram-positifs tels que *S. pneumoniae*, incluant les souches très résistantes à la pénicilline et *S. aureus* (19-22). Cette activité confère à la lévofloxacine et à la sparfloxacine des résultats *in vivo* supérieurs à la ciprofloxacine dans le traitement des pneumonies acquises en communauté et des exacerbations des bronchites chroniques (15,19-22). La lévofloxacine est commercialisée au Canada, par contre, la sparfloxacine ne l'est pas; elle ne sera probablement jamais commercialisée parce qu'elle peut induire une phototoxicité parfois sévère. Cette réaction a été rapportée chez environ 8 % des malades et est survenue après une exposition directe et indirecte au soleil (au travers des vitres) et aux lampes (3,7,20). Les crèmes solaires ne semblent pas protéger contre cette phototoxicité. Le phénomène a été observé même cinq jours après l'arrêt de la sparfloxacine (3,8). Un groupement halogène en position C8 serait responsable de cet effet indésirable (5,23).

La lévofloxacine est en plus approuvée pour le traitement des sinusites, des infections cutanées et des phanères et des infections compliquées du tractus urinaire (19-21). Les deux agents sont actifs contre les souches *L. pneumophila, Chlamydia spp., M. pneumoniae, M. tuberculosis, H. influenzae* et *M. catarrhalis* avec une activité supérieure de la lévofloxacine pour *Entéroccocus spp.* (7, 19).

La lévofloxacine est le stéréoisomère actif de l'ofloxacine, ce qui lui confère un potentiel antibactérien deux fois plus élevé (5, 24). Elle a un temps de demi-vie de 6 à 8 heures, ce qui représente environ 90 minutes de plus que celui de l'ofloxacine (Tableau I). Elle peut être administrée une fois par jour (15,20-21). Les deux formes intraveineuse et orale sont offertes et interchangeables puisque sa biodisponibilité orale est supérieure à 95 % (Tableau I) (15,20-21). Les indications de cet antibiotique sont le traitement des infections modérées à sévères des voies respiratoires inférieures acquises en milieu communautaire et les exacerbations des bronchites chroniques (5,7,15,19-21).

Afin de comparer l'efficacité des différentes quinolones pour un pathogène tel *S. pneumoniae*, la combinaison de données de sensibilités telle la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de données pharmacocinétiques comme la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont utilisées. Le rapport ASC : CMI optimal est une controverse, certains auteurs rapportent qu'un rapport supérieur à 125 doit être visé en présence de bactéries Gram-négatives et de 30 à 50 en présence de bactéries Gram-positives (25). L'atteinte d'un rapport C_{max} : CMI élevé est aussi une stratégie à adopter lorsque les organismes ont une faible sensibilité aux antibiotiques. Lorsque le rapport désiré ne peut être atteint avec les doses standards, l'atteinte d'un rapport ASC : CMI plus élevé par l'administration plus fréquente de l'antibiotique pourrait être utilisée (25). Cela justifierait l'administration de la lévofloxacine deux fois par jour ou 1 g une fois par jour lors d'infection à *S. pneumoniae* comme elle est rapportée par certains auteurs (25). Cette pratique ne repose toutefois pas sur des études cliniques et un approfondissement de ces principes théoriques devrait être effectué avant de recommander cette pratique.

Tableau I : *Données pharmacocinétiques*

Antibiotiques	Cipro	Oflox	Norfl	Lévo	Moxi	Gati	Trova
Formulation IV	✓			✓		✓	✓
Formulation orale	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
T½ (heures)	3 à 5	4 à 8	2 à 6	6 à 8	12	7 à 14	10 à 11
Élimination	R/NR	R	R/NR	R	H	R	H
Liaison protéique	30 %	20 %	15 %	24 à 38 %	50 %	20 %	70 %
Administration uniquotidienne possible				✓	✓	✓	✓
Diminution de l'absorption par la nourriture	N	O	O	N	N	N	N
Biodisponibilité orale	70 %	85 à 100 %	30 à 40 %	> 95 %	90 %	96 %	88 %

Cipro : ciprofloxacine; Gati : gatifloxacine; H : hépatique; Lévo : lévofloxacine; Moxi : moxifloxacine; Norfl : norfloxacine; N : non; NR : non rénale (gastrointestinale et hépatique); Oflox : ofloxacine; O : oui; R : rénale; Trova : trovafloxacine.

Tableau II : Spectre d'action des quinolones

Quinolones		Spectre d'action			
		Anaérobes Gram –	Gram +	Gram –	Atypiques
2e génération	Cipro Oflox	–	+	+++	+
3e génération	Lévo	–	++	++	+++
	Grépa*	–	++	++	+++
	Sparfl*	–	++	++	+++
	Gati	+	++	++	+++
	Moxi	++	+++	++	+++
	Gémi*	+	+++	++	+++
4e génération	Trova	+++	+++	+++	+++

Avancement du spectre d'une génération à l'autre

* Non disponible sur le marché

(–) : peu ou aucune activité; (+) : activité faible; (++) : activité modérée; (+++) : excellente activité; Cipro : ciprofloxacine; Gati : gatifloxacine; Gémi : gémifloxacine; Grépa : grépafloxacine; Lévo : lévofloxacine; Moxi : moxifloxacine; Oflox : ofloxacine; Sparfl : sparfloxacine; Trova : trovafloxacine.

Grépafloxacine

La grépafloxacine (Raxar[MD] – Glaxo Wellcome) est indiquée pour le traitement de pneumonie acquise dans la communauté, d'exacerbation bactérienne aiguë de bronchite chronique, de blennorragie non compliquée et d'urétrite et cervicite non gonococcique (26-27). Son activité antibactérienne est semblable à celle de la lévofloxacine et de la sparfloxacine (Tableau II) (17). Lorsqu'on observe les concentrations minimales inhibitrices, les organismes susceptibles à la grépafloxacine semblent par contre plus sensibles à cette dernière qu'à la lévofloxacine (21, 26). Elle est active contre *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline et les autres pathogènes impliqués dans les infections des voies respiratoires : *H. influenzae, M. catarrhalis, L. pneumophila, C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* (26). La grépafloxacine est aussi active contre *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* et *S. aureus* (27). Toutefois, à la fin de l'année 1999, l'observation d'effets indésirables (allongement du QT et torsades de pointe) ont entraîné le retrait du marché de cet agent (volontairement par la compagnie).

Trovafloxacine

La trovafloxacine (Trovan[MD] – Pfizer) est le seul agent de la quatrième génération et la seule fluoroquinolone qui semble être aussi efficace que la ciprofloxacine contre *P. aeruginosa* (6, 28-29). Elle exprime un spectre d'activité intéressant par rapport aux autres quinolones. Un de ses avantages est son action significative exercée contre les bactéries anaérobes : *Bacteroides spp.* et *Clostridium spp.* (6, 29). Son activité antianaérobe *in vitro* serait comparable à celle du métronidazole (28). Par conséquent, elle peut être indiquée et employée en monothérapie pour le traitement des infections intra-abdominales et gynécologiques et en prophylaxie chirurgicale (6, 29). La trovafloxacine couvre les organismes les plus souvent impliqués dans ces infections. Cependant, le métronidazole demeure l'agent de première ligne seul

Tableau III : Posologies des quinolones

Génération	Antibiotique	Dose		Ajustement en insuffisance rénale	
		Orale	IV	50 mL/min < FG >10mL/min	FG <10mL/min
Première	Acide nalidixique	1 g q6h	ND	À éviter	À éviter
Deuxième	Norfloxacine	400 mg q12h	ND	q24h si Clcr < 30 mL/min	À éviter
	Ciprofloxacine	250 à 750 mg q12h*	200 à 400 mg q8-12h	q18h si Clcr < 30 mL/min	q24h
	Ofloxacine	400 mg q12h	ND	q24h	↓ dose de 50 % q24h
Troisième	Lévofloxacine	500 mg q24h	500 mg q24h	↓ dose de 50 %**	↓ dose de 50 à 75 %
	Gatifloxacine	400 mg q24h	400 mg q24h	***400 mg q48h si Clcr < 40 mL/min	< 40 mL/min.
	Moxifloxacine	400 mg q24h	ND	Aucun ajustement	
Quatrième	Trovafloxacine	100 à 200 mg q24h	200 à 300 mg q24h	Aucun ajustement	

FG : taux de filtration glomérulaire; ND : non disponible. *Les doses de 750 mg bid sont recommandées pour le traitement des infections pulmonaires. **Première dose est de 500 mg et ajustement versus Clcr par la suite. *** Dose de charge de 400 mg q24h x 2 jours.

ou en association, compte tenu de son meilleur rapport coût-efficacité. Pour les autres pathogènes, la trovafloxacine est aussi efficace que la grépafloxacine, la gatifloxacine, la sparfloxacine et la lévofloxacine.

Suivant l'utilisation de la trovafloxacine post-commercialisation, l'agent a été associé à plus de 140 cas de toxicité hépatique sévère incluant 14 cas d'insuffisance hépatique aiguë aux États-Unis. L'utilisation de cette dernière quinolone a donc été restreinte au traitement des infections sévères chez les patients hospitalisés. Cet antibiotique à large spectre est désormais approuvé pour le traitement des pneumonies nosocomiales, des pneumonies bactériennes acquises en milieu communautaire, d'infections de la peau et des tissus mous (pied diabétique), d'infections gynécologiques, pelviennes et intra-abdominales incluant les complications chirurgicales (5, 7). Des formulations orale et intraveineuse (alatrovafloxacine) sont offertes. Les doses sont de 300 mg IV pour les infections intra-abdominales et les pneumonies nosocomiales, et de 200 mg IV pour les autres indications (Tableau III). Une durée de traitement maximale de 14 jours est recommandée (traitement intra-veineux et oral) ainsi qu'un suivi étroit du bilan hépatique (5, 7).

Moxifloxacine

En octobre 2000, la moxifloxacine (Avelox^{MD} – Bayer) a été approuvée par Santé Canada. Cet antibiotique est indiqué dans le traitement des infections des voies respiratoires : pneumonie acquise en communauté, exacerbation bactérienne aiguë de bronchite chronique et sinusite bactérienne aiguë (5, 7, 31-32). La moxifloxacine s'avère une arme intéressante dans l'arsenal thérapeutique actuel. Cette molécule possède une activité contre les bactéries Gram-positives supérieure à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine et semblable à la trovafloxacine et à la gatifloxacine (31). De plus, la moxifloxacine se distingue des agents de la troisième génération et se rapproche de l'efficacité de la trovafloxacine par une plus grande activité contre *Enterocoque faecalis* (31). Son spectre d'action contre les bactéries Gram-négatives demeure superposable à celui des agents de la même génération (7,31).

Gatifloxacine

Il y a quelques semaines, la gatifloxacine (Tequin^{MD} – Bristol-Myers Quibb) faisait son entrée sur le marché canadien. Le tout dernier membre de la famille des quinolones a démontré son efficacité dans le traitement d'exacerbation de bronchite chronique, de sinusite aiguë, de pneumonie acquise en communauté, d'infection non compliquée du tractus urinaire, de pyélonéphrite aiguë d'infection de la peau et des tissus mous et de blennorragie non compliquée (5,7,30). Son spectre d'action est semblable aux agents de la troisième génération avec une activité supérieure contre les bactéries Gram-positives qui s'explique par l'ajout d'un groupement méthoxy en position 8 qui réduit l'incidence de résistance (30-31). Son activité contre *S. pneumoniae* est donc supérieure à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine, ce qui fait de la gatifloxacine un meilleur agent pour les infections respiratoires (30-31).

Gémifloxacine

La gémifloxacine est un tout dernier agent à surveiller. De la classe des quinolones «respiratoires», elle est en investigation actuellement pour le traitement des pneumonies acquises en communauté, des exacerbations de bronchite chronique, de sinusite aiguë bactérienne et d'infection du tractus urinaire (25). Elle n'est pas encore offerte commercialement sur le marché américain ni canadien. Comparée aux autres antimicrobiens de la classe des fluoroquinolones, la gémifloxacine possède une activité accrue contre *S. pneumoniae* habituellement résistant à la ciprofloxacine et à la pénicilline ainsi que contre les souches *S. aureus* et de *S. epidermidis* résistantes ou sensibles à la méthicilline (activité de 8 à 64 fois supérieure versus les autres fluoroquinolones) (15,25). Son activité contre les principaux pathogènes respiratoires est semblable aux autres fluoroquinolones. Elle possède une certaine activité contre les bactéries Gram-positives anaérobes mais peu contre les Gram-négatives anaérobes, ce qui la distingue de la trovafloxacine.

Indications pédiatriques

L'utilisation des quinolones chez les enfants ainsi que chez la femme enceinte et lors de l'allaitement a été grandement restreinte à la suite d'observations animales démontrant des dommages articulaires après l'administration de ces agents chez les chiens et les rats (3,13,15,23). Les quinolones étant les seuls antimicrobiens oraux efficaces dans le traitement de certaines infections sévères telles que la fibrose kystique (*P. aeruginosa*) ou la salmonellose extra-intestinale, plusieurs enfants ont reçu des traitements avec les quinolones, principalement la ciprofloxacine, depuis les dernières années (13). Les quinolones se sont avérées efficaces et n'ont pas démontré de preuves d'arthropathie ou de dommages osseux chez ces enfants (13). Leur utilisation est donc acceptée lorsque les bénéfices surpassent les risques dans le traitement d'exacerbation de fibrose kystique, d'infection multirésistante et d'infection du tractus urinaire compliquée (diminution de la diurèse) en dernière ligne quand il n'y a pas d'autres agents antibiotiques offerts (3,13,23).

Tableau IV : Effets indésirables des quinolones

Effets indésirables	Gastro-intestinaux	S.N.C.	Dermatologiques	Autres
Norfloxacine	Nausée Diarrhée	Céphalée Fatigue Insomnie	Éruption cutanée	Neutropénie Éosinophilie Dommage aux tendons
Ofloxacine	Nausée Diarrhée Dyspepsie	Céphalée Insomnie Étourdissement Fatigue	Éruptions cutanées Prurit	Dommage aux tendons
Ciprofloxacine	Nausée Diarrhée	Étourdissement Convulsion Céphalée	Éruptions cutanées	Dommage aux tendons
Lévofloxacine	Nausée Diarrhée Douleur abdominale	N/R	N/R	N/R
Trovafloxacine	Nausée Vomissement Diarrhée	Céphalée Étourdissement (11%)	N/R	Toxicité hépatique
Moxifloxacine	Nausée Diarrhée	Convulsion Étourdissement	N/R	↑ de l'intervalle QT Torsades de pointe
Gatifloxacine	Nausée Diarrhée	Céphalée Étourdissement	N/R	N/R

N/R : non rapporté

Effets indésirables (Tableau IV)

Les effets indésirables rapportés avec les quinolones sont surtout de nature gastro-intestinale, dermatologique et centrale, et ils sont généralement peu sévères et réversibles à l'arrêt du traitement (23). La photosensibilité varie selon les agents. Les effets d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec quatre des nouvelles quinolones : la grépafloxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine et la sparfloxacine (6,15,23,30,33). Une attention particulière doit donc être apportée lorsque ces deux agents sont administrés à des patients affectés par un problème de QT préexistant ou en concomitance avec des médicaments qui prolongent le QT comme l'érythromycine, le co-trimoxaole, l'haldol, le lithium, les antiarythmiques de classe 1A, etc (6,15,23,30).

Interactions médicamenteuses

Les quinolones subissent une diminution de leur absorption lorsqu'elles sont administrées en même temps que le fer, le calcium, l'aluminium, la magnésium, le zinc et le sucralfate (30). Il y a formation d'un complexe au niveau gastro-intestinal qui réduit l'absorption de l'antibiotique de façon importante. Une diminution de la biodisponibilité est aussi rapportée lors de l'administration concomitante des quinolones et de l'alimentation entérale continue via les tubes nasogastriques (33,34). Une attention particulière doit donc être portée lors du passage de l'antibiotique par tube nasogastrique chez les patients sévèrement malades aux soins intensifs (33-34). La ciprofloxacine diminue significativement le métabolisme hépatique (inhibiteur du CYP450 1A2) de la théophylline et de la caféine entraînant ainsi une augmentation des taux sériques de ces agents et un risque de toxicité accru. L'administration concomitante de certaines quinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) et de la warfarine peut résulter en un risque augmenté de saignement (prolongation du temps de prothrombine). L'administration de morphine intraveineuse a entraînée respectivement une diminution de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la trovafloxacine orale de 36 % et de 46 % (5,15,26). Par conséquent, il est recommandé, lorsque possible, d'administrer la morphine intraveineuse deux heures après la prise de trovafloxacine à jeun et quatre heures après si l'antimicrobien est pris avec de la nourriture (29). Ces interactions n'ont pas été observées avec chacune des quinolones, mais un effet de classe est suspecté. La prudence est suggérée lors de telles associations puisque la plupart des mécanismes d'interaction ne sont pas connu à l'heure actuelle (29).

En général, l'ensemble des quinolones ont une excellente activité contre les bactéries Gram-négatives. Les nouvelles quinolones ont permis un avancement notable par rapport à leurs prédécesseurs de la même classe. Un spectre d'activité étendu contre les bactéries Gram-positives, les bactéries atypiques (*C. pneumoniae, M. pneumoniae, L. pneumophila*) et les anaérobes (trovafloxacine) leur permet de se démarquer. La ciprofloxacine demeure la quinolone la plus puissante contre *P. aeruginosa*. La lévofloxacine, la gatifloxacine et la

moxifloxacine se sont taillés une place de choix dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique et des pneumonies acquises en communauté (versus *S. pneumoniae*). La trovafloxacine peut être utilisée en monothérapie dans le traitement des infections mixtes aérobes et anaérobes où la couverture des anaérobies est nécessaires comme la pneumonie nosocomiale avec suspicion d'aspiration, les infections du pied diabétique. Malheureusement, des réactions hépatiques défavorables sérieuses et imprévisibles sont survenues si bien que l'utilisation de la trovafloxacine doit être réservée au traitement de certaines infections graves en milieu hospitalier. Une administration uniquotidienne, une biodisponibilité favorable après une prise orale et la possibilité d'une administration intraveineuse pour certaines quinolones permettent de passer à une thérapie séquentielle plus rapidement. Plusieurs nouvelles quinolones s'en viennent à grands pas, à surveiller lesquelles percero nt le marché canadien et dans quelles nouvelles indications.

Review of quinolone antibiotics

Quinolone antibiotics is a class of antimicrobials that had a tremendous development since the first agent, nalidixic acid. From urinary infections to respiratory infections (third generation antimicrobial) or intra-abdominal infections (trovafloxacin), several molecules have been synthesized with their specific characteristics. Considering significant toxicity, some agents never reached the Canadian market. This article is a review of quinolones, their indications and their place in drug treatment.

Références

1. Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents. In : Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 1990 : 1057-1060.
2. Borcherding SM, Stevens R, Nicholas RA, et al. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. *The journal of family practice* 1996; 42 (1): 69-78.
3. Bertino JJ, Fish D. The safety profiles of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000;22(7) :798-817.
4. Hooper DC. Quinolone mode of Action. *Drugs* 1995;49 (suppl.2) :10-5.
5. Walker RC. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999;74 :1030-37.
6. Anon. The broad-spectrum quinolones are here. *Drugs & therapy perspectives* 1998; 12 (6): 1-7.
7. King DE, Malone R, Lilley SH. New classification and update on the quinolones antibiotics. *Am Fam Physician* 2000;61 :2741-8.
8. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 28th ed. Virginie, Antimicrobial Therapy Inc, 1998 :55 p.
9. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In : Reese RE, Betts RF, eds. A practical approach to infectious diseases. 3rd ed. Boston, Little Brown and company, 1991; 28 : 991-1001.
10. Hooper DC. Quinolones. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1(27) : 364-76.
11. Percival A. The appropriate use of Quinolones. *Drugs* 1996; 52 (suppl. 2) :34-41.
12. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumoniae : An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic society. Can J Infect Dis 2000; 11(5) :237-48.
13. Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics : consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 :1-9.
14. Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; 51: 1019-74.
15. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L et al. The new fluoroquinolones : a critical review. Can J Infect Dis 1999;10(3) :207-38.
16. Goff DA. Determining the cost of antimicrobial therapy : A focus on fluoroquinolones. *Formulary* 1998; 33 : 648-56.
17. Anon. Norfloxacine. *La lettre médicale* 1987; 10 (25) : 109-11.
18. American society of health-system pharmacists. American hospital formulary service drug information. 40th ed. Bethesda, AHFS, 1998 :640.
19. Anon. Sparfloxacine et lévofloxacine. *La lettre médicale* 1997; 21 (3) : 13-5.
20. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin : the next generation of fluoroquinolones ? *Am J Health-syst pharm* 1997; 54 : 2569-84.
21. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56 : 487-515.
22. Goa KL, Bryson HM, Markham A. Sparfloxacin a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1997:53(4) :700-25.
23. Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities an update. *Drugs* 49;(suppl. 2) :159-63.
24. Bryskier A, Chantot JF. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs* 1955;49(suppl. 2) :16-28.
25. Lomaestro BM. Gemifloxacin A broad-spectrum oral quinolone for treatment of respiratory and urinary tract infections. Formulary 2000;35 :961-8.
26. Anon. Grépafloxacine -Une nouvelle fluoroquinolone. *La lettre médicale* 1998; 21 (23) :109-10.
27. Wagstaff AJ, Balfour JA. Grepafloxacin. *Drugs* 1997; 53 : 817-24.
28. Anon. La trovafloxacine. *La lettre médicale* 1998; 21 (26) : 122-3.
29. Garey KW, Amsden GW. Trovafloxacin : an overview. *Pharmacotherapy* 1999;19(1):21-34.
30. Bristol-Myers Squibb Company. Tequin[MD] monography (Gatifloxacin). Princeton, NJ, 2000.
31. Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with focus on five new respiratory quinolones. *JAC* 1999;43 (suppl. B) :1-11.
32. Bayer Inc. Monographie de Avelox[MD] (Moxifloxacine). West Haven, CT, 2000.
33. Tatro DS. Drug interaction facts on disc. St-Louis (MO), Facts and comparisons, Médifor inc, 1998 : 892-901.
34. Mimoz O, Binter V, Jacolot A et al. Pharmacokinetics and absolute bioavaillability of ciprofloxacin administered through a nasogastric tube with continuous enteral feeding to critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24(10) : 1047-51.

Fluoroquinolones

Les quinolones comportant un atome de fluor sont appelées fluoroquinolones; ce sont la péfloxacine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la norfloxacine, l'énoxacine, la loméfloxacine et la sparfloxacine.

Les germes sensibles aux fluoroquinolones sont très nombreux : bacilles Gram négatif, salmonelles, colibacilles, shigelles, gonocoques, Proteus, Enterobacter, Helicobacter, bacilles Gram positif, staphylocoques, streptocoques...

En raison de leur très bonne diffusion cellulaire, elles agissent sur des infections à localisations diverses, osseuses, prostatiques etc. Certaines d'entre elles qui sont indiquées dans le traitement des infections urinaires s'éliminent dans l'urine à concentration élevée.

Les fluoroquinolones indiquées dans les infections générales (septicémie) ou à localisations diverses (méningée, respiratoire, ostéoarticulaire, urogénitale) sont la pefloxacine, la ciprofloxacine et l'ofloxacine.

Péfloxacine	PÉFLACINE* Cp 400 mg, monodose, Inj
Ciprofloxacine	CIFLOX* Cp 250, 500 et 750 mg, Inj
Ofloxacine	OFLOCET* Cp 200 mg, Inj

La sparfloxacine et la lévofloxacine qui est l'énantiomère S du racémique ofloxacine, sont des fluoroquinolones qui diffusent dans l'ensemble de l'organisme mais dont l'indication est restreinte aux infections respiratoires (pneumopathies) et ORL (sinusites).

Sparfloxacine	ZAGAM* Cp 200 mg
Lévofloxacine	TAVANIC* Cp 500 mg

Les fluoroquinolones utilisées seulement dans les infections urogénitales à germes sensibles sont la norfloxacine, l'énoxacine et la loméfloxacine.

Norfloxacine	NOROXINE* Cp 400 mg

Enoxacine	ENOXOR* Cp 200 mg
Loméfloxacine	LOGIFLOX*, Cp 400 mg

La trovafloxacine, la gatifloxacine et la moxifloxacine sont de nouvelles fluoroquinolones à large spectre non encore commercialisées.

La plupart des nouvelles fluoroquinolones sont actives contre Mycobacterium tuberculosis et peuvent être utiles dans le traitement des tuberculoses résistantes.

Parmi les effets indésirables des fluoroquinolones, outre des troubles neurosensoriels, vertiges et céphalées, on peut signaler des leucopénies, thrombopénies, anémies et plus particulièrement les tendinites conduisant parfois à la rupture du tendon d'Achille. Elles peuvent également donner des photosensibilisations, même après une exposition modérée à la lumière. Cette photosensibilisation, particulièrement fréquente avec la sparfloxacine, restreint l'utilisation de cette dernière aux cas où elle est absolument indispensable et en demandant aux malades d'éviter de s'exposer au soleil ou à la lumière vive.

Une résistance aux fluoroquinolones par modification de la topo-isomérase à la suite d'une mutation est possible.

Infections urinaires chez **l'adulte**

Révisé mars 2005

Ce guide est présenté à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du praticien.

Ce document PDF est optimisé pour la consultation sur un assistant personnel numérique (PDA). Afin de visualiser plus facilement les informations contenues dans les tableaux, veuillez utiliser la fonction « zoom » de votre lecteur PDF.

GÉNÉRALITÉS

- 90 % des infections urinaires sont causées par des entérobactéries

- **Infections urinaires non compliquées :**
  - Surviennent chez les femmes en âge de procréer (de la ménarche à la ménopause)
  - Sont limitées à l'arbre urinaire bas, sans anomalie anatomique

- **Infections urinaires compliquées :**
  - Infections urinaires hautes
  - Chez l'homme et chez l'enfant
  - Chez la femme enceinte
  - En présence d'anomalie anatomique de l'arbre urinaire
  - Chez les porteurs de sonde urinaire ou chez ceux qui doivent avoir des cathétérismes urinaires

DIAGNOSTIC

- Analyse d'urine : test simple, peu coûteux et assez fiable
  - Présence de nitrites et de leucocytes et symptômes urinaires de *novo* : bonne valeur prédictive d'une infection urinaire
- Culture d'urine :
  - Inutile lors d'une infection urinaire non compliquée
  - Indiquée lors d'une infection urinaire compliquée

PRINCIPES DE TRAITEMENT

Infections urinaires non compliquées

- Thérapie de 3 jours :
  - Supérieure à la thérapie unidose
  - **Doit être la norme** dans le traitement de cystite non compliquée
  - Seuls les fluoroquinolones et le TMP-SMX peuvent être prescrits pour une durée de 3 jours

- ß-lactamines et nitrofurantoïne :
  - Efficacité bien démontrée pour des traitements de 7 jours
  - Efficacité moindre dans les traitements plus courts

- **Bactériurie asymptomatique :**
  - **Ne traiter que les femmes enceintes et les individus qui vont subir une intervention chirurgicale génito-urinaire**

- **L'antibiothérapie chez la femme enceinte doit être adaptée à sa condition**

- Trimethoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) :
  - Environ 15 % des entérobactéries sont résistantes au TMP-SMX au Québec
  - Le TMP-SMX devrait être considéré en 1re intention de traitement SAUF si la résistance locale dépasse 15 - 20 %
  - Connaître le taux de résistance locale avant de prescrire

- Une fois le pathogène identifié et l'antibiogramme disponible, il est souhaitable d'ajuster l'antibiothérapie en privilégiant l'antibiotique présentant le spectre efficace le plus étroit

Pyélonéphrite aiguë (PNA)

- Important d'évaluer les complications associées (ex : obstruction)
  - La présence ou la suspicion d'une obstruction de l'arbre urinaire dans un contexte de PNA constitue une urgence médico-chirugicale

- Chez les patients capables de tolérer une thérapie orale :
  - Une fluoroquinolone constitue le premier choix empirique
  - Il est important de s'assurer que la grossesse a été exclue chez les femmes en âge de procréer

- Cas de PNA graves nécessitant une hospitalisation :
  - Fluoroquinolone par voie parentérale OU
  - Association d'un aminoside OU d'une céphalosporine à spectre étendu AVEC ampicilline si entérocoque suspecté

- La durée de traitement des PNA est de 14 jours ; le traitement oral doit être institué aussitôt que possible

Traitement des infections urinaires non compliquées		
Antibiotique*	Posologie orale	Durée
Fluoroquinolone		
Ciprofloxacine (Cipro®)	250 - 500 mg aux 12 heures	3 jours
Ciprofloxacine XL (Cipro XL®)	500 mg aux 24 heures	3 jours
Gatifloxacine (Tequin®)	200 - 400 mg aux 24 heures	3 jours
Lévofloxacine (Levaquin®)	250 - 500 mg aux 24 heures	3 jours
Norfloxacine (Noroxin®)	400 mg aux 12 heures	3 jours
Ofloxacine (Oflox®)	200 mg aux 12 heures	3 jours
Sulfamidé		
TMP-SMX (Septra DS®)	1 Co. aux 12 heures	3 jours
Autres		
Nitrofurantoine (Macrobid®)	100 mg aux 12 heures	7 jours
Nitrofurantoine (Macrodantin®)	50 - 100 mg aux 6 heures	7 jours
ß-lactamines		
Amoxicilline-clavulanate de K (Clavulin®)	250 mg aux 8 heures OU 500 mg aux 12 heures	7 jours
Céphalosporines à spectre étroit† ex : Céfadroxil (Duricef®)	500 mg aux 12 heures	7 jours

* Les antibiotiques sont inscrits par ordre alphabétique de dénomination commune à l'intérieur de leur regroupement sans égard à leur efficacité. Une seule marque de commerce a été inscrite, bien que plusieurs fabricants puissent offrir les produits sous d'autres noms commerciaux

† Céfadroxil (Duricef®), Cefprozil (Cefzil®), Céphalexine (anciennement Kéflex®)

Traitement de la pyélonéphrite aiguë		
Antibiotique*	Posologie	Durée
Thérapie orale		
Ciprofloxacine (Cipro®)	500 mg PO aux 12 heures	14 JOURS SAUF : 7 jours pour jeune femme sans anomalie de structure au niveau de l'arbre urinaire traitée avec une fluoroquinolone
Ciprofloxacine XL (Cipro XL®)	1000 mg PO aux 24 heures	
Gatifloxacine (Tequin®)	400 mg PO aux 24 heures	
Lévofloxacine (Levaquin®)	500 mg PO aux 24 heures	
Thérapie parentérale (cas graves)		
Ciprofloxacine (Cipro®)	400 mg IV BID	14 JOURS SAUF : 7 jours pour jeune femme sans anomalie de structure au niveau de l'arbre urinaire traitée avec une fluoroquinolone Instituer le traitement oral dès que possible
Gatifloxacine (Tequin®)	400 mg IV DIE	
Lévofloxacine (Levaquin®)	500 mg IV DIE	
Aminoside +/- ampicilline OU Céphalosporines à spectre étendu +/- ampicilline		

* Les antibiotiques sont inscrits par ordre alphabétique de dénomination commune à l'intérieur de leur regroupement sans égard à leur efficacité. Une seule marque de commerce a été inscrite, bien que plusieurs fabricants puissent offrir les produits sous d'autres noms commerciaux

RÉFÉRENCES

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999; 29: 745-58.

Article original

Brûlures, vol. 1, n°4, p. 201-205, déc. 2000
Copyright 2000, Ed. Carr. Méd.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DES FLUOROQUINOLONES CHEZ LE BRÛLE

RAVAT F. 1,2, LATARJET J. 1, ROBERT H. 1, GOSSHANS H. 1, COMPARIN J.P. 1,

VASSEUR C. 1, FOYATIER J.L. 1.

RÉSUMÉ

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides concentration dépendants largement utilisés chez le brûlé pour traiter les infections à bacilles à gram négatif. Leurs propriétés pharmacocinétiques en font des molécules intéressantes mais chez le brûlé la pharmacocinétique est fortement perturbée ce qui peut provoquer des situations d'échec thérapeutique. L'objectif du brûlologue est de d'obtenir les concentrations les plus élevées possibles (Cmax = concentration maximale) par rapport à la concentration minimale inhibitrice du germe (CMI). Il est recommandé de rechercher un QI (quotient inhibiteur = Cmax/CMI) > 10 voire > 20 s'il s'agit d'un germe à risque. Le meilleur paramètre prédictif du succès clinique et bactériologique n'est cependant pas le QI mais plutôt l'AUIC24. («Area Under the Inhibitory Curve»). L'AUIC24 détermine l'aire sous la courbe de concentration des 24h rapportée à la CMI du germe. Ce paramètre intègre donc la concentration maximale mais aussi la dose totale et donc la fréquence des injections. L'efficacité clinique et bactériologique apparaît pour une AUIC24 > 125; elle est maximale à partir de 250. Il n'est pas observé de sélection de résistances bactériennes lorsque l'AUIC24 dépasse 100. En utilisant l'AUIC24 pour des études de pharmacocinétique de la ciprofloxacine, on peut recommander un schéma thérapeutique de 600mg/8h chez un brûlé adulte porteur d'un germe sensible et de 800 à 1200 mg/8h lorsqu'il s'agit d'un germe à risque. Ce schéma thérapeutique doit aussi comporter l'association d'un autre antibiotique bactéricide.

Mots clés : infection, antibiotique, antibiothérapie, brûlure, fluoroquinolones

Introduction, historique

Apparues en 1978, les fluoroquinolones ou quinolones de 2eme génération, sont des antibiotiques à large spectre, dérivés des quinolones commercialisées au début des années 60 [1,2,3,4]. Elles résultent de modifications de la structure chimique des molécules initiales par l'adjonction d'un atome de fluor en position 6 et d'un cycle azoté en position 7 (figure 1) [1,2,3].

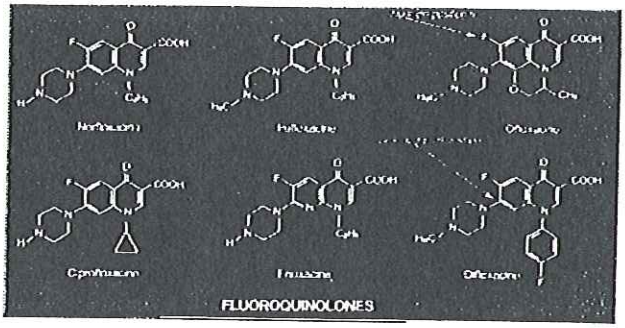


Figure 1 : Structure *chimique des fluoroquinolones.*

Depuis leur mise sur le marché dans les années 80, le spectre des fluoroquinolones a beaucoup évolué : initialement très actives sur le staphylococcus aureus résistant à la méthiciline (sensibilité >95%) les fluoroquinolones sont devenues totalement inefficaces sur ce germe en moins de 10 ans (résistances>95%).

1- Centre des brûlés - Centre hospitalier Saint Joseph et Saint Luc - 9 rue Professeur Grignard 69007 LYON
2- correspondance : Dr François RAVAT Centre des brûlés - Centre hospitalier Saint Joseph et Saint Luc - 9 rue professeur 69007 LYON

Brûlures, vol.1, n°4, p. 202-205, déc. 2000
Copyright 2000, Ed. Carr. Méd..

Dans ces conditions, l'industrie pharmaceutique a tenté de développer de nouvelles fluoroquinolones à partir des molécules existantes et c'est ainsi que l'on a vu apparaître les fluoroquinolones dites de deuxième génération (appelées aussi quinolones de 3eme génération) (tableau 1).

Tableau 1: fluoroquinolones de seconde génération

Nom commun	Nom commercial	Laboratoire
Levofloxacine	TAVANIC@	Roussel Diamant@
Sparfloxacine	ZAGAM @	Rhône Poulenc Rorer@
Gatifloxacine		
Grepafloxacine		
Trovafloxacine	TROVAN@ *	Pfizer@
Moxifloxacine		Bayer@
Gemifloxacine		

* Retiré du commerce.

Ces nouvelles molécules se caractérisent par un spectre élargi aux cocci Gram positifs et aux germes anaérobies [5,6] mais cet élargissement du spectre se traduirait par une perte de sensibilité sur les bacilles a gram négatif et les anaérobies. Les fluoroquinolones de 2eme génération seront donc surtout indiquées pour les pneumopathies communautaires. De ce fait, pour le traitement des brûlés, ce sont les fluoroquinolones de première génération qui seront utiles et en particulier les produits injectables (ciprofloxacine, ofloxacine, pefloxacine).

1) Pharmacocinétique :

L'absorption des fluoroquinolones est préférentiellement localisée au niveau du duodéno-jéjunum [5,7]. L'absorption élevée [4] rend la biodisponibilité excellente : elle est comprise entre 70 et 90 pour cent de la dose administrée [7]. Le pic sérique est rapide : 1 à 2 heures après l'absorption [5,7,8]. L'absorption est cependant diminuée par les cations divalents qui entrent dans la composition des antiacides [8].

Dans le plasma, la fixation protéique est faible, (ciprofloxacine = 30-40%, ofloxacine = 5-10%). Par ailleurs le volume de distribution est élevé (ciprofloxacine = 2,2 - 2,8 l/kg, ofloxacine = 1,4-1,6 lkg, pefloxacine = 1,5 l/kg) et le pic sérique faible (ciprofloxacine = 1,5 - 1,8 µg/ml, ofloxacine est = 5- 6 µg/ml, pefloxacine = 3,2 - 4 µg/ml.... Après une dose unique de 400 mg chez le volontaire sain) [5,7,8].

En raison d'un faible poids moléculaire, la diffusion titulaire est élevée permettant d'obtenir des concentrations pouvant atteindre 2 x les taux sériques [7]. La diffusion est cependant moins bonne dans les compartiments dits « à barrière « (oeil, SNC) ainsi que dans les larmes et la salive [5,7,8]. La diffusion cellulaire est également très élevée, ce qui rend ces antibiotiques intéressants pour traiter les infections à germes intracellulaires (legionella) [5,7].

La diffusion cellulaire intéresse aussi les phagocytes et ceci constitue une forme de transport possible du médicament [7].

L'élimination est variable selon les molécules [5,7,8] :

- la ciprofloxacine est éliminée pour moitié dans les urines (sous forme inchangée) et pour moitié par la bile (métabolisée pour 20 pour cent de la molécule, les métabolites étant inactifs).
- l'ofloxacine est éliminé pour 85- 95% dans les urines (sous forme inchangée); le reste correspond à une élimination biliaire (sous forme faiblement métabolisée).
- la pefloxacine présente une élimination urinaire très faible, l'essentiel de la molécule (90 pour cent) est éliminé dans la bile, métabolisée pour 35 pour cent de la dose.

La demi-vie est variable selon les molécules, comme le montrent les données obtenues avec l'administration de 400 mg chez le volontaire sain [7] :

- ciprofloxacine = 3,5 - 4,6 heures . Ce produit est compatible avec un schéma d'administration de 3 à 4 injections/ 24 heures,
- ofloxacine = 6- 8 heures ; le schéma à trois injections par jour est convenable,
- pefloxacine = 10,5 heures ; 2 injections par jour sont donc possibles.

Chez le brûlé :

La pharmacocinétique peut être influencée par un certain nombre de paramètres [9] :

- augmentation de la perméabilité intestinale,
- augmentation du flux sanguin rénal après la phase initiale de la brûlure,
- augmentation des pertes plasmatiques,
- diminution des protéines circulantes (cette baisse est peu discriminante car ces molécules sont beaucoup trop peu liées pour que ce paramètre intervienne de manière significative),
- Augmentation de la perméabilité vasculaire (qui favorise la diffusion extra vasculaire des fluoroquinolones).

Ceci a pour conséquences d'entraîner une diminution des concentrations maximales des fluoroquinolones, une augmentation de leurs clairances (extra - rénale surtout) et une diminution de leurs demi-vies.

Pour le clinicien il s'agira donc augmenter les doses (de combien ?) et de modifier le rythme des injections (comment ?).

Brûlures, vol. 1, n°4, p. 203-205, déc. 2000
Copyright 2000, Ed. Carr. Méd.

2)Pharmacodynamie :

La bactéricidie des fluoroquinolones est particulière : lorsqu'on augmente les doses administrées on constate qu'il existe une baisse des populations bactériennes présentes. Cette baisse est d'autant plus importante que la dose administrée est élevée (figure 2) [10]. On dit que la bactéricidie des fluoroquinolones est concentration-dépendante [7,10].

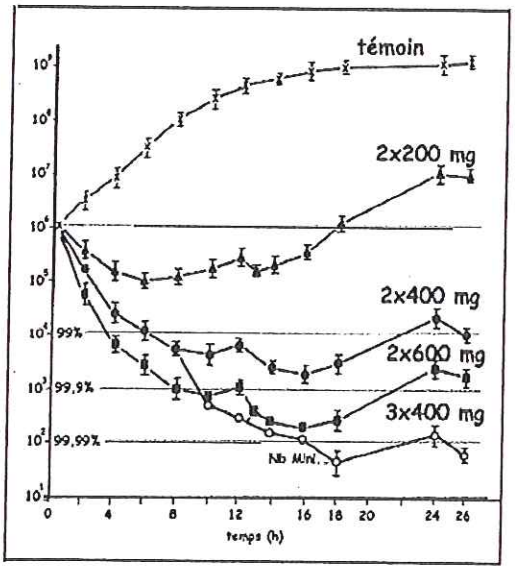


Figure 2 : Courbe de bactéricidie de ciprofloxacine sur Klebsiella pneumoniae d'après Lode [IO].

Chez le brûlé, on recherche habituellement la bactéricidie la plus importante possible; de ce fait on va s'attacher à obtenir les concentrations sériques les plus élevées (notion de Cmax ou concentration maximale) par rapport à la concentration minimale inhibitrice (CMI) des germes. Le rapport entre la Cmax et la CMI s'appelle le quotient inhibiteur ou QI (figure 3) [7,10,11,12].

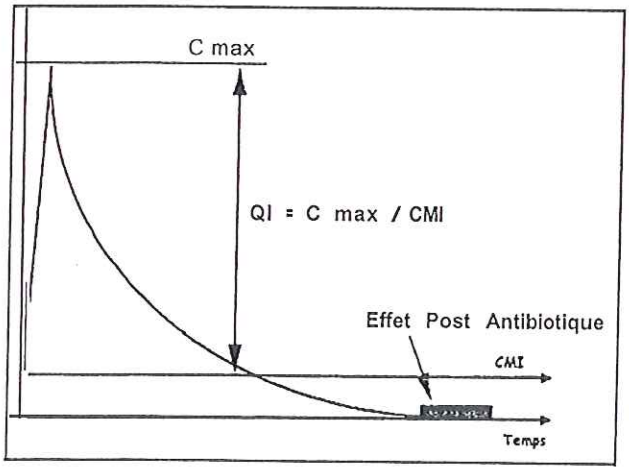


Figure 3 : Quotient inhibiteur (QI) et effetpost-antibiotique (EPA).

Par ailleurs, comme pour tout antibiotique concentration-dépendant, les fluoroquinolones possèdent également un effet post antibiotique (figure 3) [10,11]. Cet effet post antibiotique traduit un arrêt de la croissance bactérienne alors même que l'antibiotique a disparu du milieu. Les métabolismes bactériens sont endommagés par l'antibiotique et la croissance du germe est inhibée jusqu'à ce que les systèmes métaboliques soient réparés et autorisent la reprise de la croissance bactérienne. Le temps mis par la bactérie à recouvrer sa capacité de croissance traduit l'effet post antibiotique [11]. L'effet post antibiotique peut aussi être interprété comme une augmentation de la demi-vie apparente de l'antibiotique.

Pour la plupart des pathogènes, c'est-à-dire les germes relativement sensibles (CMI < 0,5 mg/l) le QI devrait être supérieur à 10 [10]. Pour les germes a risque (pseudomonas aeruginosa et autres bacilles à gram négatifs responsables d'infections nosocomiales), le QI devrait être fixé au-delà de 20 [101. Or les pics sériques des fluoroquinolones sont faibles et les CMI des bacilles a gram négatifs sont relativement élevées : pour la ciprofloxacine le seuil de sensibilité (CMI) .peut atteindre 1 ug/ml [13] Avec ciprofloxacine, le QI habituellement obtenu après une dose unique de 400 mg ne dépasse pas 2 puisque le pic sérique est de 1,8 ug/ml pour une CMI maximale à 1 ug/ml. Si l'on souhaite obtenir un QI a 10 voire à 20, il faudra augmenter fortement les doses administrées. De plus, quand bien même le QI atteindrait des valeurs correctes, si les injections sont trop espacées, une repousse bactérienne pourra survenir. Pour Schentag, l'intervalle entre deux injections ne devrait pas dépasser 3 à 4 fois la demi-vie de l'antibiotique [14]. Le QI n'est donc pas un paramètre valablement prédictif de l'éradication bactérienne [7,8,11,12,14]. Il convient aussi de tenir compte de l'intervalle entre deux administrations du produit, c'est à dire du rythme des injections et partant, de la dose totale. Ceci a amené Schentag et son équipe à définir un nouveau paramètre : l'AUIC (« Area Under the Inhibitory Curve ») [12,14]. L'AUIC est définie par l'aire sous la courbe de bactéricidie (« Area Under Curve » ou AUC) rapportée à la CM1 du germe (figure 4). L'AUIC intègre donc la concentration maximale obtenue (Cmax.. .que l'on retrouve dans le QI) et la durée pendant laquelle l'antibiotique est administré, c'est-à-dire le rythme des injections et donc la dose totale. L'AUIC24 (c'est-à-dire l'AUC correspondant à une concentration d'antibiotique mesurée sur 24 heures) a été étudiée en clinique dans un but de validation. Au sein d'une étude multicentrique compor-

Brûlures, vol.1, n°4, p. 204-205, déc. 2000
Copyright 2000, Ed. Carr. Méd.

tant des patients présentant des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique auxquels ont été administrés de la ciprofloxacine, FORREST a pu tirer les conclusions suivantes [15] :

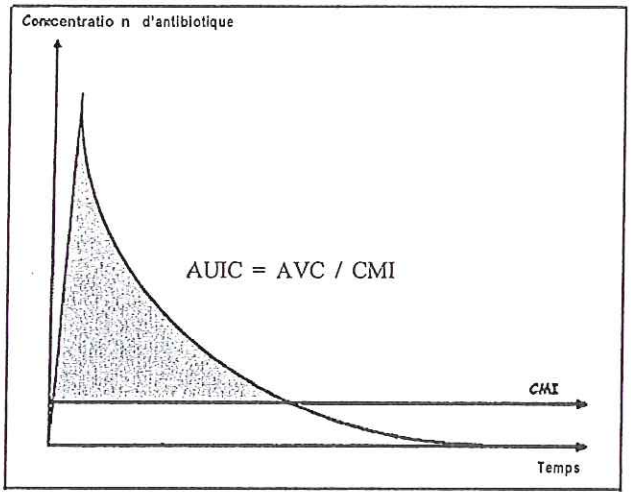


Figure 4 : AUIC (Area Vnder the Inhibitory Curve>>).

0 L'efficacité clinique et bactériologique est significative à partir d'une AUIC24 supérieure à 125; elle est maximale pour une AUIC24 supérieure à 250 (figure 5).

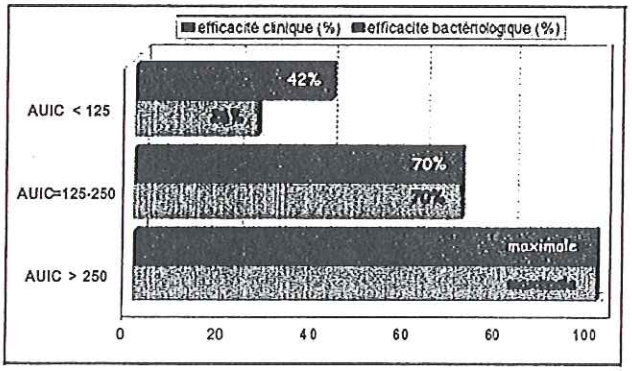


Figure 5 : Efficacité clinique et bactériologique de la ciprofloxacine en fonction de l 'A UIC chez despatients porteurs de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique d'après Forrest [15].

● L'éradication bactérienne devient significative à partir d'une AUIC24 supérieure à 125 ; elle est maximale pour une AUIC24 supérieure à 250 (figure 6)

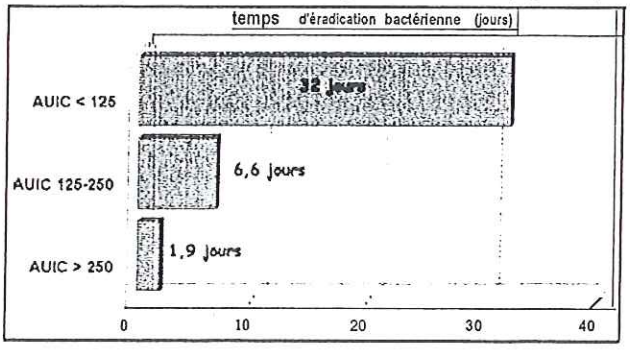


Figure 6 : Temps nécessaire à la Ciprofloxacine pour l 'éradication bactérienne en fonction de l'AUIC chezdes patients porteurs de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique d'après Forrest [15].

● Une AUIC24 supérieure à 100 permet de prévenir l'apparition de mutants résistants (figure 7).

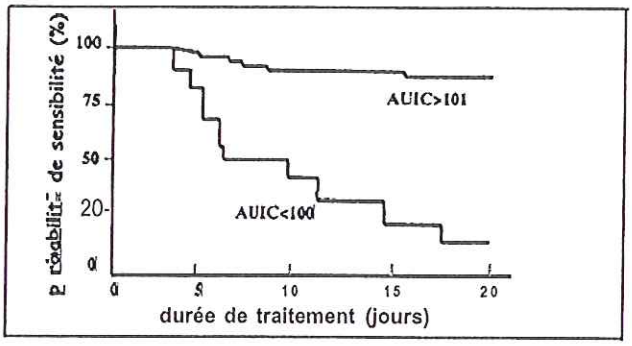


Figure 7 : Probabilité d'apparition de résistance à la ciprofloxacine en cours de traitement en fonction *de l'AUIC d'après Schentag [12].*

Au total la littérature recommande d'obtenir une AUIC24 supérieure à 125 pour la plupart des pathogènes et une AUIC24 supérieure à 250 pour les germes à risque [7,8,10,11,12,14]. De plus, l'intervalle entre deux injections ne doit pas excéder trois fois la demi-vie de l'antibiotique [14]. Autrement dit le schéma d'administration à trois injections par jour convient pour ciprofloxacine. Enfin, Schentag et coll. ont montré que lors d'une association d'antibiotique, l'AUIC de chacun des antibiotiques s'additionnait et qu'il était possible d'obtenir l'AUIC désirée alors que l'AUIC de chaque antibiotique pris isolément pouvait être insuffisante [12]. Ceci plaide en faveur de l'emploi d'associations d'antibiotiques. Chez le brûlé, plusieurs études utilisant la ciprofloxacine ont été menées (tableau II) :

Tableau II : Etudes réalisées chez le brûlé.

GARRELTS (16) : 8 brulesgravelciprofloxacin e = 400 mg toute les 8 heures	
AUIC > 125	5 patients (a condition que la CMI du germe ne dépasse pas 0,25µg/ml)
AUIC > 125	Aucun de patients si la CMI du germe atteint 0,5 µg/ml
LESNE-HULIN (17) : 12 brûlés graves /ciprofloxocine= 600 mg toutes les 8 heures	
AUIC > 125	90% patients à J3 (si la CMI du germe atteint 0,5µg/ml)
AUIC > 250	90% patients à J3 (si la CMI du germe atteint 0,25µg/ml)

0 Garrelts en 1996, a montré qu'un schéma d'administration de 400 mg/8h, ne pouvait convenir [16].

0 Lesne-Hulin en 1999 a montré qu'un schéma de 600 mg de ciprofloxacine/8h peut convenir à condition que la CMI du germe soit inférieure ou égale à 0,5 µg/ml [17].

Au total ces deux études et l'analyse de la littérature nous autorisent à formuler les propositions thérapeutiques suivantes :

0 Pour la plupart des pathogènes les posologies minimales de ciprofloxacine sont de 600 mg/8 heures soit 1800 mg/jour.

0 Pour les germes à risques (pseudomonas et

germes multi-résistants) ciprofloxacine doit être donnée à des posologies beaucoup plus élevées de l'ordre de 800 mg/8h à 1200 mg/8h voire plus.

0 Ciprofloxacine doit être prescrit dans le cadre d'une association d'antibiotiques bactéricides.

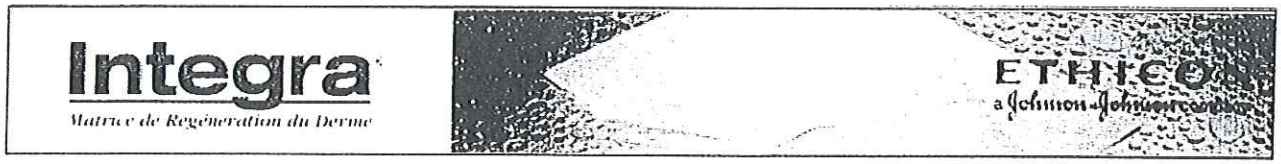
Références

1 Femandes PB, Chu DTW. Quinolones. Ann Rep Med Chem, 1987 ; 22 :117-126.
2 Chu DTW, Femandes PB. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 1989 ; 33 :131-135.
3 Moreau N. Mécanismes moléculaires de la bactéricidie : Quinolones. In : Courvalin P, Drugeon H, Flandrois JP, Goldstein F. Bactéricidie. Aspects théoriques et thérapeutiques. Maloine, Paris, 1990, p 35-47.
4 Singlas E. La pharmacocinétique peut-elle être un critère de choix d'une fluoroquinolone. La lettre de l'infectiologue, 1990 ; 5[15) :
5 Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis, 1996 ; 23 (Suppl 1) : S19-24.
6 Wise R, Honeyboume D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. Eur Respir J, 1999 ; 14 : 221-229.
7 Bergogne-Berezin E. Fluroquinolones : propriétés pharmacocinétiques et nouveaux concepts pharmacodynamiques. Presse Med, 1997 ; 26 : 577-582.
8 Tumridge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Drugs, 1999 ; 58 (Suppl2) : 29-36.
9 Lesne-hulin A, Bourget P, Carsin H. Pharmacocinétique des antibiotiques chez le brûlé. Thérapie, 1995 ; 50(6) : 575-586.
10 Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. CID, 1998 ; 27 : 33-39.
11 Garaffo R. La pharmacodynamie des antibiotiques : définitions et applications cliniques potentielles. La lettre de l'infectiologue, 1995 ; lO(3) : 77-85.
12 Schentag J, Paladino J. Pharmacodynamic rationale for selecting the fluoroquinolones. Infectious diseases in clinical practice, 1999 ; 8(1 suppl) : S23-S27.
13 Soussy CJ. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 1999. Med Mal Infect, 2000 ; 30 : 11-42.
14 Schentag J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers : studies with fluoroquinolones in patients. Am J Health-Syst Pharm, 1999 ; 56(suppl 3) : S21-S24.
15 Forrest A, Nix DE, Ballow CH et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother, 1993 ; 37 : 1073-1081.
16 Garrelts JC, Jost G, Kowalsky SF et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in bum patients. Antimicrob Agents Chemother, 1996 ; 40(5) : 1153-1156.
17 Lesne-Hulin A, Bourget P, Ravat F et al. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with major bums. Eur J Clin Pharmacol, 1999 ; 55(7) : 515-519.

Summary

Fluoroquinolones are antibiotics with a concentration depending bactericidy profile. They are widely used in bum patients to treat infection but in such patients pharmacokinetics of fluoroquinolones is compromised so that a failure to threat infection can occur. Markers has been recently developed to attest clinical and bacteriological success: inhibitory quotient (IQ) and area under inhibitory curve O-24h (AUIC24). IQ is defined as the ratio between in vivo maximal concentration of the antibiotic and in vivo minimal inhibitory concentration. It is recommended to gain a value of 10 for IQ when strain is rather sensitive to antibiotic and a value above 20 when strain is qualified "at risk". AUIC24 is a better marker than IQ of clinical and bacteriological success because it takes account not only maximal in vivo concentration (as IQ) but rate of injection and total daily dose. Recommended AUIC24 values for success are 125 for in case of susceptible strain and 250 for "at risk. An AUIC24 above 100 prevent occurrence of resistance. Pharmacokinetics study in bum patients with ciprofloxacine demonstrate pharmacokinetic is widely modified by clinical situation of bum. In such patients optimal regimen with ciprofloxacine are 600mg/8h when susceptible strain and 800 to 1200 mg/8h in case of less sensitive strain. In all cases, ciprofloxacine need to be associated with another bactericide antibiotic.

Key words: infection, antibiotic, antibiotherapy, bum care, fluoroquinolone.



La forme pulmonaire de l'anthrax

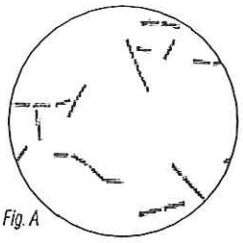


Fig. A – Bactéries dans du sang charbonneux.

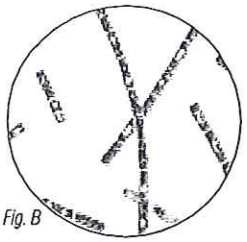
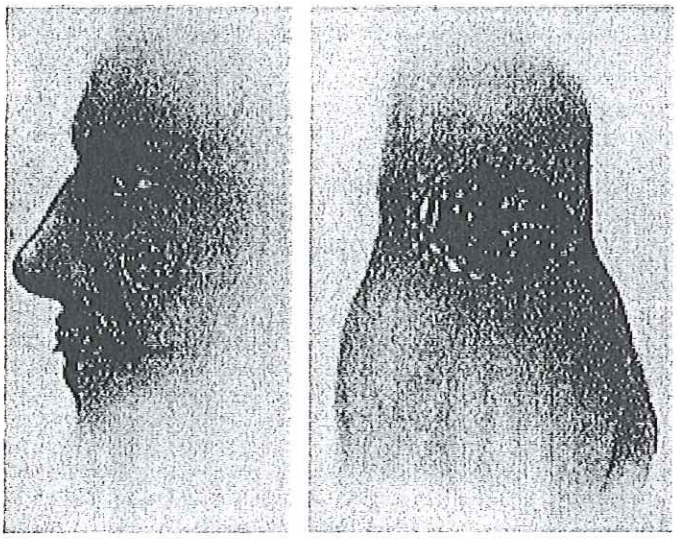


Fig. B – Spores charbonneuses dans des bactéridies filamenteuses.

Collection Imothep

Les récentes recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) comportent un chapitre prémonitoire sur le bioterrorisme, précisant la conduite à tenir en cas de pneumonie due à l'un des trois agents suivants: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* et *F. tularensis* (1). La menace qu'on croyait disparue après la fin de la guerre froide et de la guerre du Golfe s'est concrétisée depuis quelques semaines aux États-Unis, avec l'épidémie d'anthrax d'origine criminelle. Le charbon (« anthrax » dans les pays anglo-saxons) est une maladie bactérienne provoquée par *Bacillus anthracis*. La maladie naturelle est cutanée, s'observant après un contact avec des animaux ou des produits infectés. Son nom vient de l'aspect des lésions cutanées, recouvertes d'une croûte noirâtre. Les spores bactériennes, très résistantes dans le milieu extérieur, peuvent être utilisées comme arme biologique. Après inhalation d'un *inoculum*, même faible, elles déterminent dans un délai moyen de deux à quinze jours (jusqu'à six semaines parfois) un état infectieux non spécifique caractérisé par de la fièvre, un malaise général, des douleurs thoraciques et une toux non productive évoluant sur un mode fulminant vers un syndrome de détresse respiratoire, un état de choc et le décès (survenant en un à trois jours). L'aspect radiologique n'est pas à proprement parler celui d'une pneumonie, objectivant un élargissement caractéristique du médiastin sans infiltrat(s) parenchymateux. Le diagnostic repose sur les hémocultures (ou l'analyse microbiologique du liquide céphalorachidien en cas de méningite associée). L'examen de l'expectoration est habituellement négatif. La présence d'anticorps dans le sérum a une valeur rétrospective. La mortalité peut approcher 100 % en l'absence de traitement précoce. La pénicilline à haute dose est active; mais dans l'ordre, les fluoroquinolones et la doxycycline sont plus actives. Il n'y a pas de contagion interhumaine, mais des mesures d'isolement et de prophylaxie sont indispensables en cas de risque d'exposition. On trouvera, sur le site Internet de la direction générale de la Santé <www.sante.gouv.fr> et sur le site de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) <www.afssaps.sante.fr>, les modalités de traitement et de prophylaxie. Le traitement fait appel en première intention à une fluoroquinolone (ciprofloxacine, ou ofloxacine, ou lévofloxacine), en deuxième intention à la doxycycline. Les modalités et les posologies ont été fixées par le groupe d'experts Biotox de l'Afssaps (voir la fiche Afssaps Charbon, du 8 novembre 2001, ci-après). La durée de traitement ne doit jamais être inférieure à soixante jours. ■

Fig. 1861. – Pustule maligne (d'après Deschiens).



A. deuxième période A. deuxième période

Collection Imothep

– Forme cutanée du charbon –

La maladie naturelle est cutanée, s'observant après un contact avec des animaux ou des produits infectés. Son nom vient de l'aspect des lésions cutanées, recouvertes d'une croûte noirâtre. Les spores bactériennes, très résistantes dans le milieu extérieur, peuvent être utilisées comme arme biologique.

P. Léophonte, Toulouse

NOTES ET RÉFÉRENCE

1. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000; 31: 347-82.

Pour plus de renseignements
vous pouvez consulter le site de l'Afssaps
< http://afssaps.sante.fr > => le dossier « Plan Biotox »
< http://afssaps.sante.fr/htm/10/indbio.htm >

Fiche « charbon » de prise en charge thérapeutique de l'Afssaps

Dans le cadre du plan biotox, les sites Internet fédérés par le portail <http://www.sante.fr> donnent une information sur les maladies et situations potentiellement liées à des actes de terrorisme. Nous reproduisons ici une fiche de l'Afssaps (site consulté le 4 décembre 2001) concernant le charbon. D'autres informations existent sur le site du ministère de la Santé, de l'InVS et de l'Afssaps.

AGENCE PRODUITS SANT

Noms des principes actifs	Hiérarchisation des traitements	Rubriques	Sujet pouvant recevoir un traitement *per os*	Sujet devant recevoir un traitement parentéral
Ciprofloxacine	Traitement de 1re intention	Posologie	Adultes: *Per os*, 1 g/j. en 2 prises, soit 500 mg 2 fois/j.	Adultes: Voie IV en perfusion de 60 min pour la présentation de 400 mg et 30 min pour la présentation de 200 mg: 400 mg toutes les 12 heures avec relais *per os* selon l'état du patient: 500 mg 2 fois/j.
			Enfants: *Per os*, 20 à 30 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser la posologie adulte (1 g/j.).	Enfants: Voie IV en perfusion de 60 min: 10 à 15 mg/kg/j. en 2 injections, avec relais *per os* selon l'état du patient: 20 à 30 mg/kg/j. en 2 prises sans dépasser la posologie adulte (1 g/j.).
		Contre-indications	– Hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à un produit de la famille des quinolones. – Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.	
		Grossesse et allaitement	– La prescription de fluoroquinolones est possible pendant la grossesse, quel que soit le terme. Parmi ces fluoroquinolones, la seule pour laquelle il existe le plus d'expérience lors d'une utilisation en cours de grossesse est la ciprofloxacine. – Allaitement: il est recommandé, chaque fois que cela est possible, de remplacer l'allaitement maternel par un allaitement artificiel.	
Ofloxacine	Traitement de 1re intention	Posologie	Adultes: *Per os*, 800 mg/j. en 2 prises, soit 400 mg 2 fois/j.	Adultes: Voie IV en perfusion de 30 min: 400 mg toutes les 12 heures, avec relais *per os* selon l'état du patient: 400 mg 2 fois/j.
		Contre-indications	– Hypersensibilité à l'ofloxacine ou à un produit de la famille des quinolones; épilepsie. – Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.	
		Grossesse et allaitement	– La prescription de fluoroquinolones est possible pendant la grossesse quel que soit le terme. Parmi ces fluoroquinolones, la seule pour laquelle il existe le plus d'expérience lors d'une utilisation en cours de grossesse est la ciprofloxacine. – Allaitement: il est recommandé, chaque fois que cela est possible, de remplacer l'allaitement maternel par un allaitement artificiel.	
Lévofloxacine	Traitement de 1re intention	Posologie	Adultes: *Per os*, 500 mg/j. en une prise.	Adultes: Voie IV en perfusion d'au moins 60 min pour la présentation de 500 mg/100 ml et d'au moins 30 min pour la présentation de 250 mg/50 ml: 500 mg/j., avec relais *per os* selon l'état du patient: 500 mg une fois/j.
		Contre-indications	– Hypersensibilité à la lévofloxacine ou à un produit de la famille des quinolones; épilepsie. – Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.	
		Grossesse et allaitement	– La prescription de fluoroquinolones est possible pendant la grossesse quel que soit le terme. Parmi ces fluoroquinolones, la seule pour laquelle il existe le plus d'expérience lors d'une utilisation en cours de grossesse est la ciprofloxacine. – Allaitement: il est recommandé, chaque fois que cela est possible, de remplacer l'allaitement maternel par un allaitement artificiel.	

Tableau II.239 - Toxicité des antibiotiques

		Réactions allergiques	Toxicité rénale	Toxicité auditive	Toxicité nerveuse	Toxicité hépatique	Toxicité hématologique	Divers
Bêta-lactamines	Pénicillines	■	①		②		■	
	Céphalosporines	■	③					
Aminosides			■	■				Perfusion continue à proscrire Blocage neuromusculaire
Tétracyclines		■	④	⑤		⑥		Intolérance digestive Dents jaunes chez ENF < 8 ans Photosensibilisation
Chloramphénicol		■					■	Contre-indiqué chez NN et prématuré
Polypeptides			⑦		■			
Macrolides vrais						■		Intolérance digestive Troubles du rythme cardiaque pour l'érythromycine IV
Macrolides apparentés	Synergistines							
	Lincosamides							Colite pseudomembraneuse
Rifamycines			■			■	■	Coloration orangée des urines

Glycopeptides	■	■	■				Toxicité veineuse (phlébite)
Acide fusidique					■		
Sulfamides et associations	■	■			⑧	■	Syndrome de Lyell - Toxidermie Photosensibilisation des hypoglycémiants et anticoagulants administrés *per os*
Fluoroquinolones	■			■			Intolérance digestive Photosensibilisation Troubles du rythme cardiaque Arthralgies et tendinopathies
Nitrofurantoïne	■			■			Intolérance digestive Toxicité pulmonaire Coloration brunâtre des urines
Métronidazole				■			Éviter la prise d'alcool Intolérance digestive

① Quelques accidents de toxicité rénale avec les pénicillines antistaphylococciques (méticilline)
② La pénicilline G à fortes doses peut entraîner des convulsions en perfusion veineuse
③ Toxicité rénale pour la céfaloridine et la céfalotine
④ Pour les tétracyclines périmées
⑤ Toxicité vestibulaire par la minocycline
⑥ Atteintes hépatiques mortelles à fortes doses (IV) chez la femme enceinte ou chez l'insuffisant rénal
⑦ Insuffisance rénale réversible, à fortes doses ou en usage prolongé ou chez l'insuffisant rénal
⑧ Toxicité hépatique rare (hépatite immunoallergique, granulome hépatique)

□ Pas de toxicité
■ Toxicité moyenne
■ Toxicité importante

PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES *(suite)*

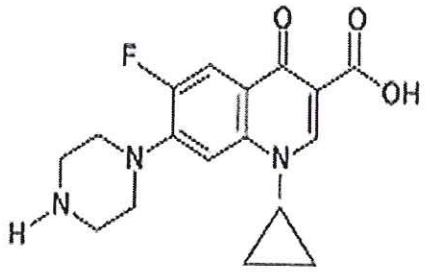
FAMILLE	NOM PHARMACEUTIQUE	NOM DE SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE USUELLE Adulte	Enfant	RYTHME D'ADMINISTRATION	INDICATIONS
Quinolones	acide nalidixique	Négram®	c à 500 mg et à 1 g suspension à 75 mg amp à 1 g IV	4 g/j 30-100 mg/kg/j	30-60 mg/kg/j	4/j 3-4/j ou en continu	Infections urinaires à bacilles Gram− Septicémies à bacilles Gram−
Fluoro-quinolones	péfloxacine	Péflacine®	c à 400 mg amp à 400 mg IV	800 mg/j 800 mg/j		2/j 2/j	Infections urogénitales, ostéo-articulaires et maladies sexuellement transmissibles à germe résistant aux autres antibiotiques sur les données de l'antibiogramme
	ofloxacine	Oflocet®	c à 200 mg amp à 200 mg	400/800 mg/j		2/j	
	ciprofloxacine	Ciflox®	c à 250, 500, 750 mg amp à 200 mg	500 à 1 500 mg/j		2/j	
	norfloxacine	Noroxine®	c à 400 mg	800 mg/j		2/j	
	sparfloxacine	Zagam®	c à 200 mg	400 mg J1 200 mg J2 à J5		1/j	Infections urinaires Infections respiratoires
Rifamycines	rifampicine	Rifadine® Rimactan®	gel à 300 mg susp à 100 mg	600 mg/j (10 mg/kg/j)	10-20 mg/kg/j	1/j	Tuberculose. Lèpre Brucellose
				20 mg/kg/j	15-30 mg/kg/j	2/j	Infections graves à germe sensible, sur les données de l'antibiogramme, toujours associé à un autre antibiotique
Synergistines	pristinamycine virginiamycine	Pyostacine® Staphylomycine®	c à 500 mg c à 250 mg sachet à 100 mg	2-3 g/j 2-3 g/j	50-100 mg/kg/j 50-100 mg/kg/j	2/j 2/j	Infections à staphylocoque
Sulfamides et Antifoliniques	sulfadiazine	Adiazine®	c à 500 mg	4 g/j	100 mg/kg/j	4/j	Toxoplasmose
	sulfadoxine	Fanasil®	c à 500 mg	1,5 g	100-250 mg	dose unique	Choléra
	sulfadoxine + pyriméthamine	Fansidar®	c à 0,50 g de sulfadoxine amp à 0,40 g de sulfadoxine	3 c 2 amp	0-4 ans : 1/2 c 4-8 ans : 1 c 8-14 ans : 2 c	dose unique	Paludisme résistant aux amino-4-quinoléines
	sulfaméthoxazole + triméthoprime (cotrimoxazole)	Bactrim® Eusaprim®	c à 100, 400 et 800 mg de sulfaméthoxazole susp à 200 mg	800 mg de sulfaméthoxazole/j	6 s.-5 ans : 2 c à 100 mg/5 kg/j 6-12 ans : 8 c à 100 mg/j	2/j	Infections respiratoires et urinaires

Le dosage des suspensions et sirops est indiqué en mg/cuiller-mesure.

II - FLUOXINE ® :

Principe actif : **Ciprofloxacine**

Formule =



Antibiotique à usage systémique.

1. Indications

La Fluoxine est indiquée dans le traitement des infections dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement :

-infections des voies respiratoires
-rhinite, otite
-infections au niveau de la bouche, des dents et de la mâchoire
-infections des reins et des voies urinaires
-infections des organes sexuels, gonorrhée incluse
-infections gastro-intestinales
-infections des voies biliaires
-infections de plaie et tissus mous
-infections osseuses et articulaires
-infections gynéco-obstétricales
-présence de germes dans le sang (septicémie)
-infections péritonéales (péritonite) en association avec le métronidazole
-infections oculaires
-infections ou risque d'infections chez des malades présentant une résistance affaiblie.

La Fluoxine par voie orale sert à la désinfection intestinale partielle chez des malades traités par des immunosuppresseurs .

En cas d'infection particulièrement sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, il est préconisé de commencer le traitement au moyen d'une solution de perfusion de ciprofloxacine. Ce traitement peut ensuite être poursuivi par les comprimés de Fluoxine.

Germes sensibles : (données issues de la notice du CIFLOX CP de 2004)
Voir aussi Chap IV : Données Pharmacologiques (partie III du dossier d'AMM)

* Aérobies à Gram + : Bacillus anthracis, staphylococcus méticilline-sensible.

* Aérobies à Gram - : Acinetobacter baumannii (6 - 93 %), Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter (0 - 80 %), Citrobacter freundii (0 - 26 %), Enterobacter cloacae (0 - 13 %), Escherichia coli (0 - 10 %), Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae (2 - 13 %), legionella, Morganella morganii, neisseria, pasteurella, Proteus mirabilis (0 - 10 %), Proteus vulgaris, providencia (10 - 65 %), Pseudomonas aeruginosa (1 - 45 %), salmonella, serratia (0 - 21 %), shigella, vibrio spp, yersinia.

* Anaérobies : mobiluncus, peptostreptococcus (25 - 30 %), Propionibacterium acnes (5 - 10 %).

* Autres : Mycoplasma hominis.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

* Aérobies à Gram + : streptococcus, Streptococcus pneumoniae, corynebacteria.

* Autres : Mycoplasma pneumoniae.

Forme pharmaceutique :

Comprimés pelliculés sécables à 500 mg (jaune) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

2. Propriétés pharmacologiques

Antibiotique à usage systémique.

Mécanisme d'action :

La ciprofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

3. Pharmacocinétique

Absorption

La comparaison des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine à l'équilibre, après administrations répétées par voies intraveineuse et orale, montre que la posologie de 400 mg/12 h en perfusion intraveineuse de 1 heure et la posologie de 500 mg/12 h par voie orale sont bioéquivalentes, de même que les posologies de 400 mg/8 h en perfusion intraveineuse de 1 heure et de 750 mg/12 h par voie orale. Ces résultats sont en rapport avec une biodisponibilité absolue de la voie orale de 80 %.

Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %.
Le volume de distribution est d'environ 2 à 3 l/kg.
Après administration intraveineuse, des concentrations tissulaires élevées sont retrouvées dans de nombreux tissus :
Parenchyme et Muqueuse bronchique, Sphère ORL, Tractus urinaire et rein, Tissu prostatique, les selles, la bile.

Le pic sérique est de 2 à 3h.
La demi-vie sérique est de 3 à 5h.
Dans les 2 heures suivant l'administration d'une dose unique de 200 mg ou de 400 mg de ciprofloxacine par voie IV, les concentrations urinaires moyennes observées sont respectivement de 200 à 400 µg/ml et de 700 µg/ml.
Les concentrations dans le parenchyme rénal et dans la glande prostatique sont respectivement 7 à 10 fois et 1,5 à 3 fois supérieures aux concentrations sériques.
Des concentrations moins élevées sont mesurées dans les amygdales, l'os, le liquide articulaire, les tissus de la sphère gynécologique, les tissus musculaires et cutanés, la graisse et le liquide interstitiel (notamment le liquide d'ascite).
De faibles concentrations sont mesurées dans le LCR, l'humeur aqueuse et le corps vitré. Lors d'inflammation des méninges, la concentration est plus forte que pour des patients à méninges intactes.

Métabolisme

La ciprofloxacine est faiblement métabolisée. La biotransformation donne environ 14 % de métabolites. Les métabolites présentent une activité antibactérienne inférieure à la ciprofloxacine.

Excrétion

L'élimination de la ciprofloxacine est mixte : la voie d'élimination la plus importante est la voie rénale.
Chez le sujet normorénal, la demi-vie d'élimination est d'environ 4 à 6 heures, indépendante de la dose, et les clairances totale et rénale sont respectivement de 600-700 ml/min et de 300-450 ml/min.
Il n'y a pas d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.
L'élimination urinaire s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les concentrations urinaires de ciprofloxacine pour une posologie de 400 mg/12 h sont élevées et sont le doubles de celles rapportées à la posologie de 200 mg.

Facteurs ne modifiant pas la pharmacocinétique de la ciprofloxacine :

L'administration par sonde gastrique : l'administration de comprimé broyé à jeun ou au cours d'un repas n'entraîne pas de modification de la biodisponibilité par rapport à la forme comprimé intacte.

Facteurs(médicaments) modifiant la pharmacocinétique de la ciprofloxacine :

Facteurs réduisant l'effet de la ciprofloxacine :

* *Antiacides à base d'aluminium et de magnésium* : la biodisponibilité de la ciprofloxacine est fortement réduite si la prise par VO a lieu durant les 4h suivant l'administration d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium.

* *Sucralfate* : diminution de l'absorption digestive de la quinolone administrée simultanément au sucralfate. Prendre le sucralfate à distance de la quinolone (plus de 2 heures, si possible).

* *Didanoside* : Entraîne une diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de didanoside). Prendre la didanosine à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Molécules dont le métabolisme est réduit par la Ciprofloxacine :

* *Anticoagulants oraux* (décrit pour la warfarine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

Nb : Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque.
Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

* *Théophyllines (bases et sels) et aminophylline* : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

* *Ropinirole* : augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec risque de surdosage (diminution de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction de la posologie du ropinirole pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

* *Caféine* : augmentation des taux de caféine dans l'organisme (diminution du métabolisme hépatique de la caféine)

* *Glibenclamide* : risque de majoration de l'action du glibenclamide pouvant entraîner une hypoglycémie.(taux de sucre sanguin trop bas).

La pharmacocinétique chez la femme enceinte et allaitante :

Veuillez demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.
A défaut de données concernant l'utilisation de la Fluoxine pendant la période de grossesse et d'allaitement, il est recommandé, pour des raisons de prudence, de ne pas utiliser ce médicament pendant cette période.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté.
L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

4. Contre-Indications

En cas de d'hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à un produit de la famille des quinolones.
Chez les femmes enceintes ou qui allaitent.
En cas d'antécédent de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

Les comprimés ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 ans, en raison des fausses routes éventuelles lors de la prise de comprimés.

5. Mises en garde – Précautions d'emploi

Mise en garde :

Éviter l'exposition au soleil et aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement en raison du risque de photosensibilisation.
Les tendinites, rarement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille, pour laquelle la corticothérapie au long cours semble être un facteur favorisant.
Le risque de survenue d'une arthropathie est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.
L'activité de la ciprofloxacine sur Mycobacterium tuberculosis pourrait entraîner la négativation des examens bactériologiques.
Risque de cristallurie en présence d'urine à pH neutre ou alcalin.
Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible, en particulier lors de traitements à long terme et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les pseudomonas.

Précaution d'emploi :

Tendinites : l'apparition de signes de tendinite demande donc un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé
Concernant plus spécifiquement l'enfant, si des douleurs articulaires apparaissent au cours du traitement par la ciprofloxacine, celui-ci doit être interrompu et l'articulation concernée mise au repos. Un avis spécialisé sera requis.
La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions
La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie.

Vigilance et conduite :

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

Surdosage :

Si vous avez utilisé ou pris trop de Fluoxine , prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre Anti-poison.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés en cas d'ingestion massive. En dehors des mesures d'urgence habituelles, il est recommandé de surveiller la fonction rénale et d'administrer des antiacides pour diminuer l'absorption de ciprofloxacine. Un faible pourcentage de ciprofloxacine (< 10 %) est extrait par dialyse.

6. Interactions

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments ou si vous en avez pris récemment même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance.

* Anticoagulants oraux (warfarine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

* Théophyllines (bases et sels) et aminophylline : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

* Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de la quinolone administrée simultanément au sucralfate. Prendre le sucralfate à distance de la quinolone (plus de 2 heures, si possible).

* Ropinirole : augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec risque de surdosage (diminution de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction de la posologie du ropinirole pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

* Didanosine : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de didanosine). Prendre la didanosine à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

* Fer (sels de), voie orale : diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

* Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des fluoroquinolones (plus de 4 heures, si possible).

* Zinc (sels de), voie orale ; décrit pour des quantités de sels de zinc > 30 mg/j : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

* Glibenclamide : risque de majoration de l'action du glibenclamide pouvant entraîner une hypoglycémie.(taux de sucre sanguin trop bas).

7. Effets Indésirables

Comme tous les médicaments, Fluoxine peut avoir des effets indésirables.

- Troubles digestifs : malaises gastriques, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, météorisme.

- Manifestations cutanées : urticaire; rarement : photosensibilisation, purpura vasculaire ; exceptionnellement : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

- Atteintes de l'appareil locomoteur : douleurs musculaires et/ou articulaires, rares cas de tendinites et ruptures du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales. De plus, chez l'enfant : arthropathies.

- Manifestations neurologiques : convulsions, confusion, hallucinations, céphalées, étourdissements, fatigue, troubles de la vision, insomnie, sensations ébrieuses, paresthésies, hypertension intracrânienne, possible aggravation de myasthénie.

- Atteintes rénales : des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible.

- Manifestations allergiques : urticaire, exceptionnellement : œdème de Quincke et choc de type anaphylactique.

- Manifestations hématologiques : rarement. Leucopénie, thrombopénie, hyperéosinophilie. Quelques très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés.

- Manifestations hépatiques : rarement. Elévation des enzymes du foie et de la bilirubinémie. Exceptionnellement : hépatite.

- Cardiovasculaire : tachycardie, oedeme, syncope, bouffée de chaleur, hypotension et transpiration.

- Influences sur les valeurs de laboratoire : augmentation des phosphatases alcalines, amylase et lipase ; augmentation des enzymes du foie, transaminase et jaunisse cholestatique, surtout si vous souffrez déjà de troubles du foie.

8. Posologie - Mode d'emploi

Veuillez suivre rigoureusement ces instructions à moins que votre médecin vous en ait donné d'autres. En cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est à prendre par la voie orale et est réservé à l'adulte.

Le comprimé entier équivaut à = 500 mg de ciprofloxacine.

La moitié d'un comprimé équivaut à = 250 mg de ciprofloxacine

La posologie est fonction de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du germe en cause, et du poids, de l'age et de la fonction rénale du sujet. La posologie moyenne pour adulte est de 250-750mg, deux fois par jour.

Adulte ayant une fonction rénale normale :

- *Urétrite gonococcique* : **250 mg en prise unique.**

- *Infections urinaires basses non compliquées* : **250 mg 2 fois/j.**

- et **500 mg à 750 mg 2 fois/j** pour les :

Infections urinaires basses et hautes, compliquées ou non (y compris prostatiques) ;
infections ostéoarticulaires en traitement de relais de la voie injectable ;
infections intestinales ;
suppurations bronchiques;
sinusites et otites chroniques ;
otites malignes externes (la durée minimale de traitement est de 1 à 2 mois) ;
infections sévères à bacilles Gram - et à staphylocoques sensibles dans leurs *localisations rénale et urogénitale, y compris prostatique, pelvienne, gynécologique, intestinale, hépatobiliaire, ostéoarticulaire, cutanée, ORL et respiratoire.*

Insuffisant rénal :

Chez le sujet insuffisant rénal (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min) et chez le malade sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale :

la dose quotidienne sera réduite de moitié en observant un intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Chez l'Insuffisant hépatique sévère avec ascite :

La dose quotidienne sera réduite de moitié en observant un intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Enfant :

Dans les cas exceptionnels du traitement de la mucoviscidose chez l'enfant :

le schéma posologique est le suivant : **20 mg/kg 2 fois par jour (1 500 mg/jour au maximum) par voie orale d'emblée ou en relais de la voie IV.**
La durée du traitement ne doit pas excéder 14 jours.

Dans les cas exceptionnels du traitement d'infections sévères chez l'enfant en dehors de la mucoviscidose, après en avoir examiné le rapport bénéfice/risque, lorsque aucun autre traitement n'est possible ou après échec de traitement conventionnel :

le schéma posologique est le suivant : **10 à 15 mg/kg 2 fois par jour (1500 mg/jour au maximum) par voie orale d'emblée ou en relais de la voie IV.**

Le traitement par ciprofloxacine doit être initié à l'hôpital.

III – FLUOXINE – APPORT / Concurrence

Connaître ses points faibles

- Demi- vie courte comprise entre 3,5 et 4,6 heures
- Phénomène de résistance dû à l'usage abondant où inapproprié (mais peu en Afrique)

Point fort de la FLUOXINE sur le plan scientifique

- Antibiotique à large spectre
- Excellente biodisponibilité : 70 à 90% de la dose administrée
- Pénétration tissulaire importante en raison de son poids moléculaire important
- Excellente diffusion dans les liquides interstitiels, y compris le LCR, prostate, os, bile, salive.
- Effet bactéricide dose dépendant.
- Profil d'effets indésirables favorable.

CIBLES :

Lieux :

CHU Services hospitaliers – Dispensaires – Centres sociaux
Cliniques privées – Infirmeries privées
Services : médecine générale, gynécologie, urologie, gastro-entérologie, ORL, chirurgie.
Entreprises.
Pharmacies.

Personnel prescripteur ou d'information

Médecins et infirmièr(e)s des services hospitaliers cités ci-dessus, des dispensaires, centres sociaux, cliniques ou infirmeries privées.
Vendeurs en pharmacie - Médecins ou infirmier(e)s d'entreprise .

Et la FLUOXINE est une SOCIALITE ! Le COÛT...

FLUOXINE (Ciprofloxacine) - 500mg, comprimé, B/10 ~ 2100 FCFA

****

Exemple de tarifs de produits concurrents :

BACTIFLOX (Ciprofloxacine) – 500 mg B/10 - Mepha ~ 8100 FCFA
La boite **FLUOXINE** est à **– 75 %** *(/BACTIFLOX 500 MG)*

Bactiflox a une forme galénique « Lactabs » : comprimé de technologie plus évoluée, expliquant l'écart de prix. (voir copie jointe)
La FLUOXINE est tout aussi efficace !

CIFRAN (Ciprofloxacine) – 500 mg B/10 – Rambaxy - ~ 6800 FCFA
La boite **FLUOXINE** est à **– 70 %** *(/CIFRAN 500 MG)*

CETRAXAL (Ciprofloxacine) – 500 mg B/10 - Salva ~ 12000 FCFA
La boite **FLUOXINE** est à **– 82 %** *(/CETRAXAL 500 MG)*

TYFLOX (Ciprofloxacine) – 500 mg B/10 - ~ 6000 FCFA
La boite **FLUOXINE** est à **– 65 %** *(/TIFLOX 500 MG)*

OFLOCET (Ofloxacine) – 400 mg B/10 – Sanofi-Aventis ~ 13000 FCFA
La boite **FLUOXINE** est à **– 84 %** *(/OFLOCET 400 MG)*

Prescrit surtout pour les infections urogénitales (uréthrites gonococciques).
Vraiment cher ! ⇒ voilà une part de marché à prendre aussi...

Et aussi :

CIPLOX (Ciprofloxacine) – 500 mg B/20 - ~ 1400 FCFA
La boite de 10 comprimés est moins cher que la FLUOXINE.

CIPROFLOXACINE – 500 mg B/10 – ~ 570 FCFA
La boite de 10 comprimés est moins cher que la FLUOXINE.

Mais nous, c'est une SOCIALITE ! ! !

****

IV – DONNEES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

Voir Partie III et IV du dossier d'AMM.

Lactab®

BACTIFLOX - Mepha -

Les Lactab® sont des noyaux de comprimés enrobés d'un film très fin. Les arguments en faveur d'un tel film d'enrobage sont multiples. Il permet d'une part de cacher l'odeur ou le goût des constituants. Le principe actif est d'autre part protégé des influences extérieures telles que la lumière, l'oxygène et l'humidité notamment. Le choix de la bonne laque permet de contrôler spécifiquement la vitesse et l'endroit de la libération du principe actif, et donc la résorption. En outre le film facilite la prise des médicaments.

Voici les avantages des Lactab®:

- Amélioration de l'observance du traitement par le patient
- Meilleure stabilité vis-à-vis des influences extérieures
- Contrôle du lieu de libération du principe actif et du délai d'entrée en action
- Prise facilitée

Beispiele

- **Co-Amoxi-Mepha®** 375/625/1000
- **Irfen®**-200/400/600
- **Olfen®**-25/50

III. PHARMACOLOGIE

III.1. Pharmacologie

La ciprofloxacine présente une activité antimicrobienne étendue et sont efficaces par voie orale pour le traitement d'une large variété de maladies infectieuses. Relativement peu d'effet indésirables se manifestent à l'usage et les résistances microbiennes à leur action ne se développent pas rapidement.

III.1.1. Propriétés pharmacologiques

Les deux brins de la double hélice de l'ADN doivent être séparés pour permettre sa réplication ou sa transcription . Mais tout ce qui sépare les brins provoque une « sur-spiralisation » ou un super enroulement positif excessif de l'ADN en regard du point de séparation. Pour s'opposer à cet obstacle mécanique, l'enzyme bactérienne ADN-gyrase est responsable de l'introduction continue de super-spirales négatives dans l'ADN. Il s'agit d'une réaction ATP dépendante qui exige que les deux brins d'ADN soient coupés pour permettre le passage d'un sgment d'ADN à travers la coupure ; la coupure est ensuite ressoudée. La ciprifloxacine , ainsi que les autres quinolones, bloquent le surenroulement de l'ADN produit par la gyrase à des concentrations bien an accord avec celles qui sont requises pour inhiber la croissance bactérienne (0,1 à 10 µg/ml). Des mutations du gène qui code pour le polypeptide de la sous-unité A peuvent conférer une résistance à la ciprofloxacine , ainsi qu'aux autres quinolones. Les cellules eukariotes ne possèdent pas d'ADN-gyrase. Toutefois , il faut qu'elles contiennent une topo-isomérase de type II conceptuellement et mécaniquement identique, qui supprime les surenroulements positifs de l'ADN eukariote, de façon à prévenir tout emmêlement pendant la réplication. Les quinolones n'inhibent la topo-isomérase II qu'à des concentrations beuacoup plus élevées (100 à 1000 µg/ml). Par ce mécanisme la ciprofloxacine empêche que l'information nécessaire pour le métabolisme normal de la bactérie , soit lue au niveau du chromosome. La multiplication des bactéries diminue rapidement

III.1.2. Pharmacodynamique primaire

III.1.2.1. Spectre antibactérien

Les fluoroquinolones sont rapidement bactéricides in vitro et sont considérablement plus puissante contre E. coli et des espèces variées de Salmonella, Shigella, Enterobacter, Campylobacter et Neisseiria. Les concentrations minimales inhibitrices de fluoriquinolones pour 90% de ces souches (CMI_{90}) sont habituellement inférieur à 0,2µg/ml. La ciprofloxacine est plus active que la norfloxacine contre P.aeruginosa, les entérocoques et les pneumocoques ; les valeurs de CMI_{90} varient de 0,5 à 6 µg/ml. La ciprofloxacine a aussi une bonne activité contre les staphylocoques , y compris les souches méthicillino-résistantes (CMI_{90} 0,1 à 1µg/ml). Plusieurs bactéries intracellulaires sont inhibées par les fluoroquinolones à des concentrations qui sont atteintes dans le dans le plasma ; sont incluses les espèces Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Brucella, et mycobacterium. La ciprofloxacine a des CMI_{90} compris entre 0,5 et 3 µg/ml pour M ;Fortuitum, M. kansasii, M.tuberculosis.
La ciprofloxacine possède une activité bactéricide.
Les micro-orgismes ayant une CMI $\leq$ 1 mg/l sont considérés comme sensible comme il apparaît sur les tableaux concernant les valeurs de CMI 90.

CMIC 90 ≤ 0,5 mg/l	CMIC 90 ≤ 1 mg/l	CMIC 90 ≤ 2 mg/l	CMIC 90 ≤ 4 mg/l	CMIC 90 > 4 mg/l
Gramnégatifs E.coli Shigella Salmonella Citrobacter Klebsiella Enterobacter Hafnia Edwardsiella Proteus Morganella Yersinia Vibrio Aeromonas Plesiomonas Pasteurella Haemophilus Branhamella Catarrhalis Neisseria Moraxella Flavobact	Serratia, Pseudomonas aeruginosia, Brucella, Campylobacter, Legionella	Providencia, Acinetobacter alcaligenes	Gardnerella	
Grampositif Listeria, Corynebact.	Staphylococus	Streptococcus pyogenes, agalactiae, faecalis	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus faecium
Anaérobies Veillonella			Petpcoccus	Bacteroides, Fusobact, Peptostreptococcus, Clostridium Eubacterium, Actinomyces
Autres		Mycoplasma	Chalmydia Mycobacterium tuberculosis	Ureaplasma, Mycobact.spp. Nocardia

III.1.3. Pharmacodynamique secondaire

- Résistance

Contrairement à ce qui est observé pour la majorité des anitbiotiques où la résistance est le plus souvnet transmise par des plasmides , les bactéries résistent aux quinolones exclusivement par mutation chromosomique entraînant soit une altération de la sous-unité A de la gyrase qui perd ainsi son affinité pour les quinolones, soit une diminution des protéines (porines) qui contrôlent la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram négatifs aux antibiotiques.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérococci, Listeria monocytogenes, nocardia astéroides, staphylococcus méticilline-résistant*.
- Anaérobies : à l'exception de mobiluncus, peptostreptococcus et Propionibacterium acnes.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 % à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Mycobactéries atypiques : la ciprofloxacine a, in vitro, une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum, moindre sur Mycobacterium kansasii, et encore moindre sur Mycobacterium avium.

Résistance croisée : il existe une résistance croisée in vitro entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones. Étant donné le mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres classes d'antibactériens.

III.1.4. Sécurité pharmacologique

-Troubles digestifs : malaises gastriques, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, météorisme.
-Manifestations cutanées : urticaire; rarement : photosensibilisation, purpura vasculaire ; exceptionnellement : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
-Atteintes de l'appareil locomoteur : douleurs musculaires et/ou articulaires, rares cas de tendinites et ruptures du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales. De plus, chez l'enfant : arthropathies.
-Manifestations neurologiques : convulsions, confusion, hallucinations, céphalées, étourdissements, fatigue, troubles de la vision, insomnie, sensations ébrieuses, paresthésies, hypertension intracrânienne, possible aggravation de myasthénie.
-Atteintes rénales : des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible
-Manifestations allergiques : urticaire, exceptionnellement : œdème de Quincke et choc de type anaphylactique.
-Manifestations hématologiques : rarement : leucopénie, thrombopénie, hyperéosinophilie. Quelques très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés.
-Manifestations hépatiques : rarement : élévation des enzymes du foie et de la bilirubinémie. Exceptionnellement : hépatite.
-Cardiovasculaire: tachycardie, oedeme, syncope, bouffée de chaleur, hypotension et transpiration.
-Influences sur les valeurs de laboratoire : augmentation des phosphatases alcalines , amylase et lipase ; augmentation des enzymes du foie, transaminase et jaunisse cholestatique, surtout si vous souffrez déjà de troubles du foie.

III.1.5. Interactions pharmacodynamiques

III.2. Pharmacocinétique

La ciprofloxacine est administrée par voie orale. Les doses orales chez les adultes sont de 250 mg à 750 mg toutes les 12 heures.
La pharmacocinétique de la ciprofloxacine est linéaire.

III.2.1. Méthode

La concentration de ciprofloxacine et des métabolites dans le serum, les tissus et les liquides biologiques ont étédéterminés par chromatographie liquide à haute performance et par essai microbiologique.

III.2.2. Absorption

La ciprifloxacine est bien résorbé après administration orale
Les pics de concentration sérique sont obtenus entre 2 et 3 heures après administration orale.
La demi-vie sérique varie de 3 à 5 heures.
La biodisponibilité absolue est de 70 – 80 % .

III.2.3. Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %.
La distribution de la ciprofloxacine est large dans tous les tissus de l'organisme.
Le volume de distribution des quinolones est élevé, avec des concentrations de quinolones dans l'urine, le rein, le poumon et le tissu prostatique, les selles, la bile, les macrophages et les neutrophiles, supérieures aux taux sériques. Les concentrations de quinolones dans le liquide céphalo-rachidien et le liquide prostatique sont plus faible que dans le sérum. Cependant la ciprofloxacine présente des concentrations plus fortes chez les patients ayant une inflammation de sméninges par rapport à ceux ayant des méninges intactes.

III.2.4. Métabolisme

La ciprofloxacine est faiblement métabolisée.
La biotransformation hépatique de la ciprofloxacine donne environ 14 % de métabolites.
Une faible fraction est transformée en sulfociprofloxacine, oxociprofloxacine, formylciprofloxacine et desethyleneciprofloxacine. Le smétabolites présentent une activité antibactérienne inférieur à la ciprofloxacine.

III.2.5. Excrétion

L'élimination de la ciprofloxacine est mixte : la voie d'élimination la plus importante est la voie rénale. Après ingestion, 45 –50 % de la substance active est excrétée inchangée dans les urines et 25 % dans les selles.
Chez le sujet normorénal, la demi-vie d'élimination est d'environ 4 à 6 heures, indépendante de la dose, et les clairances totale et rénale sont respectivement de 600-700 ml/min et de 300-450 ml/min.
Il n'y a pas d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.
L'élimination urinaire s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les concentrations urinaires de ciprofloxacine pour une posologie de 400 mg/12 h sont élevées et doubles de celles rapportées à la posologie de 200 mg.

Une sécrétion par la muqueuse intestinale mettant en jeu un phénomène actif contribue à l'élimination. Son importance peut être accrue en cas d'insuffisance rénale :

Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées ; la quantité éliminée par cette voie est inférieure ou égale à 2 % de la dose, sous forme de produit inchangé et de métabolites.

III.2.6. Interactions pharmacocinétiques

III.2.6.a. Nourriture

L'alimentation ne modifie pas l'absorption par voie orale mais peu retarder le temps du pic des concentrations sériques.

III.2.6.b. Médicamenteuses

La biodisponibilité de la ciprofloxacine est fortement réduite si la prise par voie orale a lieu durant les 4 heures qui suivent l'administration d'antiacides à base d'aluminium et de magnesium

Anticoagulants oraux (décrit pour la warfarine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

Théophyllines (bases et sels) et aminophylline : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de la quinolone administrée simultanément au sucralfate. Prendre le sucralfate à distance de la quinolone (plus de 2 heures, si possible).

Ropinirole : augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec risque de surdosage (diminution de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction de la posologie du ropinirole pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

Didanosine : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de didanosine). Prendre la didanosine à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Fer (sels de), voie orale : diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des fluoroquinolones (plus de 4 heures, si possible).

Zinc (sels de), voie orale ; décrit pour des quantités de sels de zinc > 30 mg/j : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Caféine : augmentation des taux de caféine dans l'organisme (diminution du métabolisme hépatique de la caféine)

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque.

Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

III.2.7. Autres études pharmacocinétiques

III.3. Pharmacologie clinique

Insuffisant rénal :
On observe une réduction de l'élimination, liée à la diminution de la clairance de la créatinine, La ciprofloxacine est peu éliminée par l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

Insuffisant hépatique : La pharmacocinétique de la ciprofloxacine est peu modifiée dans l'insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisant hépatique avec ascite : L'ascite peut constituer un troisième compartiment dans lequel le Tmax est retardé par rapport au compartiment sanguin et duquel l'élimination est plus lente : on observe donc une diminution de la clairance, avec allongement de la demi-vie d'élimination.

Chez le sujet âgé : Les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine à la posologie de 400 mg/8 h sont plus élevées chez le sujet âgé que chez le sujet jeune.

Patients recevant une alimentation par sonde gastrique : La forme comprimé de ciprofloxacine peut être administrée par cette voie, après broyage, à jeun ou au cours d'une alimentation entérale, sans modification de la biodisponibilité par rapport à la forme comprimé intacte.

IV. PRODUIT

IV.1. Toxicité sous dose simple

Après administration intraveineuse, les valeurs de la DL_{50} sont de l'ordre de 250 à 300 mg/kg selon l'espèce animale. Les données obtenues après administration par voie orale (DL_{50} de l'ordre de 5 000 mg/kg) ont montré que la ciprofloxacine a une toxicité aiguë très faible.

IV.2. Toxicité sous dose répétée

La toxicité par administrations réitérées par voie parentérale a été étudiée chez le rat et chez le singe jusqu'à des doses respectivement de 80 mg/kg/jour (rat), 30 mg/kg/jour (singe) sur 4 semaines ; chez le rat et le singe jusqu'à des doses respectivement de 50 mg/kg/jour (rat) et 18 mg/kg/jour (singe) sur 13 semaines, chez le singe jusqu'à des doses de 20 mg/kg/jour sur 26 semaines. Dans toutes ces études, le rein a été identifié comme l'organe cible. Des modifications typiques de certains tubules rénaux, provoquées par la présence de précipités cristalloïdes, ont été observées dans les groupes d'animaux recevant les doses les plus élevées. Ces atteintes ne doivent pas être interprétées comme un effet toxique direct de la ciprofloxacine, mais plutôt comme une réaction inflammatoire secondaire à la précipitation de complexes cristalloïdes dans le système tubulaire rénal.

IV.3. Génotoxicité

Aucun potentiel génotoxique (tests de mutation génique et clastogenèse) n'a été révélé

IV.4. Carcinogénécité

Des études de carcinogenèse jusqu'à 2 ans, réalisées chez la souris et le rat, ont conduit à des résultats négatifs.

IV.5. Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucun effet délétère sur les femelles gestantes, ni aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'ont été observés chez les espèces étudiées.

IV.6. Tolérance locale

Tolérance rénale :
La ciprofloxacine est peu soluble dans des milieux neutre ou alcalin. A la différence de l'urine humaine, celle des animaux utilisés (rat, singe) crée des conditions de pH alcalin, ce qui explique la présence de cristaux. Ainsi, la formation de cristaux observée dans les essais sur l'animal intervient dans des conditions maximalisées de doses et spécifiques de pH. De telles observations chez l'homme ne peuvent être attendues.
Le degré de cristallurie est fonction de la dose de ciprofloxacine administrée, de la

valeur du pH et de la vitesse de perfusion par voie veineuse, une perfusion lente de ciprofloxacine réduisant le risque de cristallurie par rapport à une injection rapide.

Tolérance articulaire :
La ciprofloxacine, comme les autres inhibiteurs de la gyrase, peut provoquer des lésions des cartilages articulaires de jeunes animaux (rat, chien).
Dans des études réalisées avec des animaux adultes (rat, chien), aucune dégénérescence des cartilages articulaires n'a été rapportée.

Tolérance oculaire :
Aucune survenue de cataracte n'a été rapportée dans les études de toxicologie.

IV.7. Autres études de toxicité