

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].

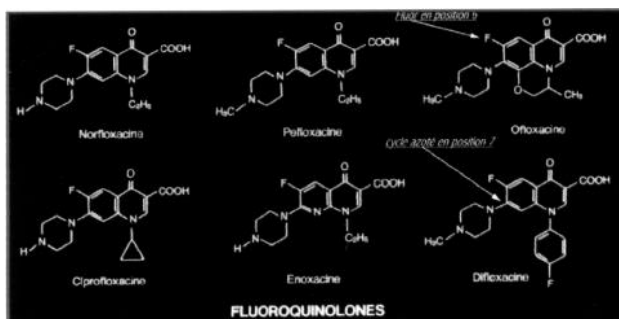


Figure 1 : Structure chimique des fluoroquinolones.

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%).

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 3ème génération) (tableau 1).

Tableau 1: fluoroquinolones de seconde génération

Nom commun	Nom commercial	Laboratoire
Levofloxacin	TAVANIC®	Roussel Diamant®
Sparfloxacin	ZAGAM ®	Rhône Poulenc Rorer®
Gatifloxacin		
Grepafloxacin		
Trovafloxacin	TROVAN® *	Pfizer®
Moxifloxacin		Bayer®
Gemifloxacin		

* 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 à gram négatif et les anaérobies. Les fluoroquinolones de 2ème 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, ofloxacin, pefloxacin).

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%, ofloxacin = 5-10%). Par ailleurs le volume de distribution est élevé (ciprofloxacine = 2,2 - 2,8 l/kg, ofloxacin = 1,4-1,6 l/kg, pefloxacin = 1,5 l/kg) et le pic sérique faible (ciprofloxacine = 1,5 - 1,8 µg/ml, ofloxacin est = 5- 6 µg/ml, pefloxacin = 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 tissulaire 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] :

O 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).

O l'ofloxacin est éliminé pour 85- 95% dans les urines (sous forme inchangée); le reste correspond à une élimination biliaire (sous forme faiblement métabolisée).

O la pefloxacin 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] :

O ciprofloxacine = 3,5 - 4,6 heures . Ce produit est compatible avec un schéma d'administration de 3 à 4 injections/ 24 heures,

O ofloxacin = 6- 8 heures ; le schéma à trois injections par jour est convenable,

O pefloxacin = 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] :

O augmentation de la perméabilité intestinale,
 O augmentation du flux sanguin rénal après la phase initiale de la brûlure,

O augmentation des pertes plasmatiques,
 O 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),

O 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 d'augmenter les doses (de combien ?) et de modifier le rythme des injections (comment ?).

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].

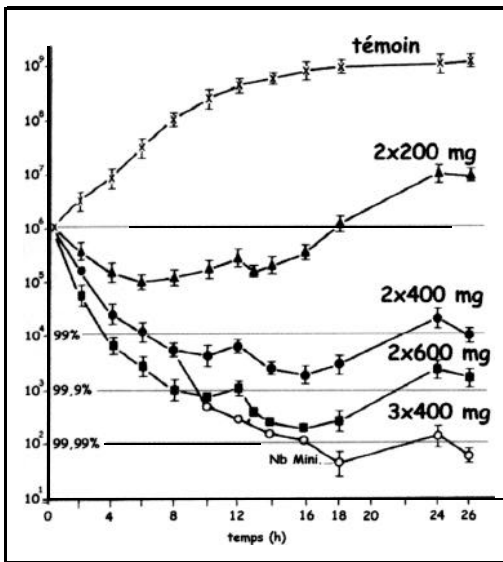


Figure 2 : Courbe de bactéricidie de ciprofloxacine sur *Klebsiella pneumoniae* d'après Lode [10].

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].

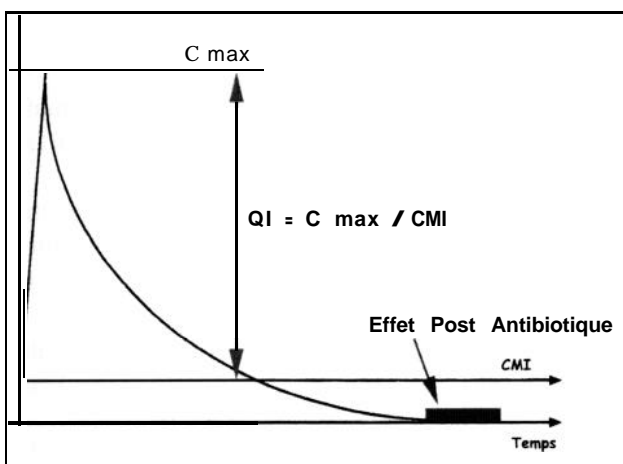


Figure 3 : Quotient inhibiteur (QI) et effet post-antibiotique (EPA).

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 à risque (*pseudomonas aeruginosa* et autres bacilles à gram négatifs responsables d'infections nosocomiales), le QI devrait être fixé au-delà de 20 [10]. Or les pics sériques des fluoroquinolones sont faibles et les CMI des bacilles à gram négatifs sont relativement élevées : pour la ciprofloxacine le seuil de sensibilité (CMI) peut atteindre 1 µg/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 µg/ml pour une CMI maximale à 1 µg/ml. Si l'on souhaite obtenir un QI à 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 CMI 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-

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] :

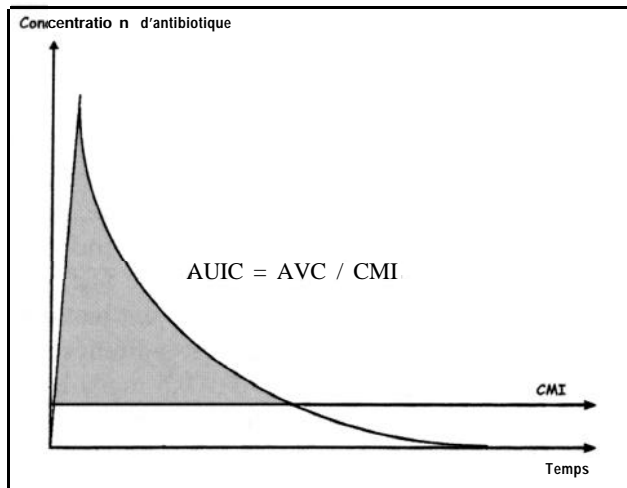


Figure 4 : AUC (Area Under the Inhibitory Curve>>).

● L'efficacité clinique et bactériologique est significative à partir d'une AUC₂₄ supérieure à 125; elle est maximale pour une AUC₂₄ supérieure à 250 (figure 5).

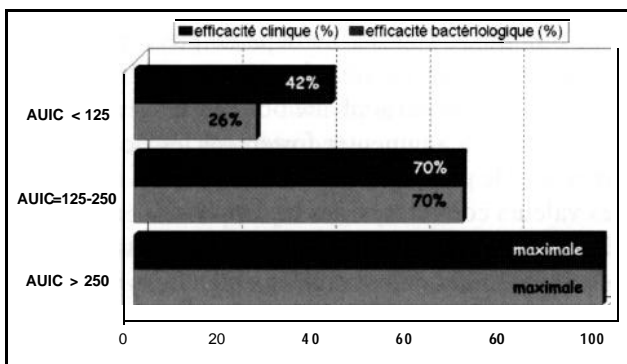


Figure 5 : Efficacité clinique et bactériologique de la ciprofloxacine en fonction de l'AUC chez des patients porteurs de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique d'après Forrest [15].

● L'éradication bactérienne devient significative à partir d'une AUC₂₄ supérieure à 125 ; elle est maximale pour une AUC₂₄ supérieure à 250 (figure 6)

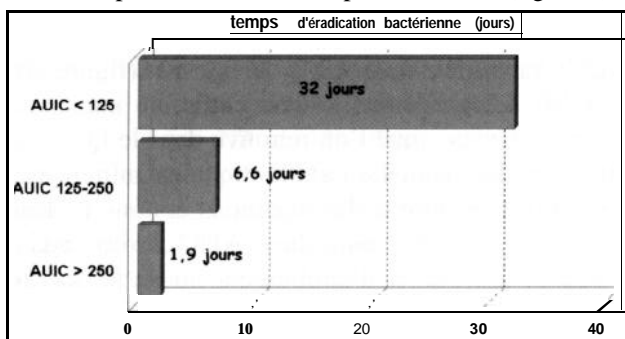


Figure 6 : Temps nécessaire à la Ciprofloxacine pour l'éradication bactérienne en fonction de l'AUC chez des patients porteurs de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique d'après Forrest [15].

● Une AUC₂₄ supérieure à 100 permet de prévenir l'apparition de mutants résistants (figure 7).

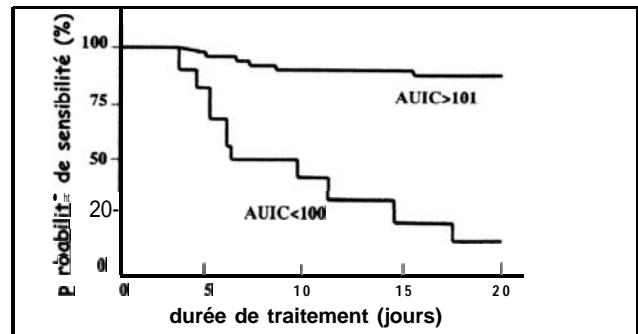


Figure 7 : Probabilité d'apparition de résistance à la ciprofloxacine en cours de traitement en fonction de l'AUC d'après Schentag [12].

Au total la littérature recommande d'obtenir une AUC₂₄ supérieure à 125 pour la plupart des pathogènes et une AUC₂₄ 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'AUC de chacun des antibiotiques s'additionnait et qu'il était possible d'obtenir l'AUC désirée alors que l'AUC 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.

GARRELS (16) : 8 brûlés graves / ciprofloxacine = 400 mg toutes les 8 heures
AUC > 125 : 5 patients (à condition que la CMI du germe ne dépasse pas 0,25µg/ml)
AUC > 125 : Aucun des patients si la CMI du germe atteint 0,5 µg/ml
LESNE-HULIN (17) : 12 brûlés graves / ciprofloxacine = 600 mg toutes les 8 heures
AUC > 125 : 90% patients à J3 (si la CMI du germe atteint 0,5µg/ml)
AUC > 250 : 90% patients à J3 (si la CMI du germe atteint 0,25µg/ml)

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

● 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 :

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

● 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.

O 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, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J*, 1999 ; 14 : 221-229.
- 7 Bergogne-Berezin E. Fluoroquinolones : 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, Koepe 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 ; 10(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 burn 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 burns. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999 ; 55(7) : 515-519.

Summary

Fluoroquinolones are antibiotics with a concentration depending bactericidy profile. They are widely used in burn patients to treat infection but in such patients pharmacokinetics of fluoroquinolones is compromised so that a failure to treat infection can occur. Markers has been recently developed to attest clinical and bacteriological success: inhibitory quotient (IQ) and area under inhibitory curve 0-24h (AUC_{0-24h}). 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". AUC_{0-24h} 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 AUC_{0-24h} values for success are 125 for in case of susceptible strain and 250 for "at risk". An AUC_{0-24h} above 100 prevent occurrence of resistance. Pharmacokinetics study in burn patients with ciprofloxacin demonstrate pharmacokinetic is widely modified by clinical situation of burn. In such patients optimal regimen with ciprofloxacin are 600mg/8h when susceptible strain and 800 to 1200 mg/8h in case of less sensitive strain. In all cases, ciprofloxacin need to be associated with another bactericide antibiotic.

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

Integra[®]
Matrice de Régénération du Derme

