

# Bénéfices-Risques des antibiotiques

Paul M. Tulkens, Dr Med., Agr. Ens. Sup.

Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm., Agr. Ens. Sup.

collaboratrices:

Ann Lismond, Lic. Sc. (études sur la résistance)

S. Carbonnelle, Dr Méd., Dr Santé Publ. (études cliniques)

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire

& Centre de Pharmacie clinique

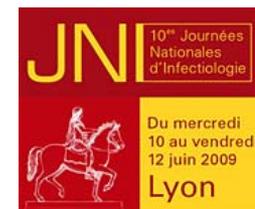
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



<http://www.facm.ucl.ac.be>

<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>

10<sup>èmes</sup> Journées Nationales d'Infectiologie – 2009 - Lyon





# Résumé de la présentation

- Tous les agents antibactériens ont des risques associés ...
  - Effets indésirables\* graves \*\* ou fréquents associés aux principaux antibactériens recommandés et/ou utilisés en première ligne (suivant les pays) dans le traitement de la pneumonie communautaire) ( $\beta$ -lactames, macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones).
- Effets indésirables de la moxifloxacine par rapport aux autres agents
- Populations à risque (toxicité, échec thérapeutique)
- Conclusions

\* Effet indésirable (définition commune à l'OMS et à la Communauté Européenne)  
« réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».

\*\* Effet indésirable grave (article R. 5121-153 du Code de la santé publique et Directive 2000/38/CE du 5 juin 2000)  
« un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables \*

Classe	Médicament	Effets indésirables fréquents et/ou graves
β-lactames	amoxicilline	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques</b></li><li>• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées</li><li>• SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges.</li></ul>
	amoxicilline plus acide clavulanique	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques</b></li><li>• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées</li><li>• <b>Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques</b></li><li>• SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges</li></ul>
	céfuroxime	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Néphrotoxicité (aggravée par les diurétiques de l'anse)</li><li>• Toxicité hépatique</li><li>• Colite associée à <i>Clostridium difficile</i></li></ul>
	ceftriaxone	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées</li><li>• Perturbations hématologiques (éosinophilie, leucopénie, granulopénie, thrombocytopénie)</li><li>• Toxicités hépatiques et biliaires (précipitation sous forme de sel de Ca<sup>++</sup>)</li><li>• SNC: céphalées, vertiges</li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables \*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
Macrolides	clarithromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• <b>Interactions médicamenteuses (CYP450)</b></li><li>• <b>Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques</b></li><li>• <b>Palpitations, arythmies et allongements de l'intervalle QTc</b></li><li>• Digestif: diarrhées, nausées, vomissements, dysgueusie</li><li>• SNC: céphalées, confusion,...</li></ul>
	azithromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Interactions médicamenteuses (CYP450), moins fréquentes que pour les autres macrolides</li><li>• <b>Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques</b></li><li>• Digestif: diarrhées, nausées, douleurs abdominales</li><li>• SNC: fatigue, vertiges, ...</li><li>• Génito-urinaire: néphrite, vaginite</li></ul>
	télithromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques</li><li>• Colites associées au <i>Clostridium difficile</i></li><li>• <b>Hepatotoxicité</b></li><li>• Troubles visuels</li><li>• <b>Prolongation de l'intervalle QTc</b></li><li>• <b>Interactions médicamenteuses (CYP450)</b></li><li>• Digestif: diarrhée, nausées, vômissements, dysgueusie</li><li>• SNC: céphalées, vertiges, pertes de connaissance</li><li>• Insuffisance respiratoire en cas de myasthénie (<i>myasthenia gravis</i>)</li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

Carbonnelle *et al.*, en préparation

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables \*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
fluoroquinolones	lévofloxacin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Toxicité hématologique</li><li>• Toxicité hépatique</li><li>• SNC: céphalée, insomnie, vertiges, convulsions</li><li>• <b>Système musculosquelettique: tendinopathies</b></li><li>• Neuropathie périphérique</li><li>• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointes</li><li>• <b>Digestif: nausées, diarrhées</b></li></ul>
	moxifloxacin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• <b>Système musculosquelettique: tendinopathies</b></li><li>• Neuropathie périphérique</li><li>• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointe</li><li>• SNC: céphalées, insomnies, vertiges, convulsions</li><li>• <b>Digestif: nausées, diarrhées</b></li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables \*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
tétracyclines	doxycycline	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Digestif: anorexie, glossite, dysphagie, nausées, vomissements, diarrhées</li><li>• <b>œsophagite et ulcérations œsophagiennes</b></li><li>• Hématologie: anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie</li><li>• Hépatotoxicité</li><li>• <b>Phototoxicité</b></li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent



## Conclusions (# 1):

- Tous les antibiotiques utilisés dans les infections respiratoires sont associés à des toxicités connues
- Le point essentiel sera donc de reconnaître les patients à risque (exclusions)
- Ceci doit permettre une évaluation correcte du rapport bénéfice / risque propre à chaque patient dans son environnement spécifique

Carbonnelle *et al.*, en préparation

# Analyse des effets indésirables de la moxifloxacine face aux autres agents utilisés dans le traitement de la pneumonie acquise au domicile

- Fonction hépatique
- QTc et fonction cardiaque
- Tendinites
- Phototoxicité

## Effets indésirables (non-graves) observés pendant les études cliniques (orale): analyse indépendante

effet	Moxifloxacin: n (%)			comparateurs: n (%)		
	< 65 a (n=4939)	65-74 a (n=842)	> 74 a (n=489)	< 65 a (n=4732)	65-74 a (n=479)	> 74 a (n=435)
Tout effet	2161 (43.8)	382 (45.4)	221 (45.2)	2056 (43.4)	351 (44.2)	194 (44.6)
lié au médicam.	1344 (27.2)	183 (21.7)	111 (22.7)	1154 (24.4)	169 (21.3)	93 (21.4)
Nausée	381 (7.7)	40 (4.8)	19 (3.9)	260 (5.5)	35 (4.4)	11 (2.5)
Diarrhée	274 (5.5)	39 (4.6)	29 (5.5)	236 (5.0)	28 (3.5)	21 (4.8)
Vomissements	89 (1.8)	5 (0.6)	6 (1.2)	80 (1.7)	8 (1.0)	3 (0.7)
Dyspepsie	72 (1.5)	8 (1.0)	1 (0.2)	59 (1.2)	8 (1.0)	3 (0.7)
Tests hépat.	58 (1.2)	11 (1.3)	3 (0.6)	55 (1.2)	6 (0.8)	9 (1.2)
Flatulence	37 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.2)	25 (0.5)	4 (0.5)	6 (1.4)
GGT ↑	8 (0.2)	0	0	11 (0.2)	1 (0.1)	5 (1.1)
Maux de tête	91 (1.8)	12 (1.4)	4 (0.8)	101 (2.1)	12 (1.5)	4 (0.9)
Doul. abodom.	106 (2.1)	10 (1.2)	8 (1.6)	81 (1.7)	13 (1.6)	4 (0.9)
Asthénie	48 (1.0)	7 (0.8)	4 (0.8)	43 (0.9)	3 (0.4)	4 (0.9)
Vertiges	123 (2.5)	30 (3.6)	12 (2.5)	116 (2.5)	9 (1.1)	5 (1.1)
Insomnie	23 (0.5)	0	5 (1.0)	32 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.7)
Rash	44 (0.9)	3 (0.4)	6 (1.2)	33 (0.7)	7 (0.9)	1 (0.2)
Dysgeusie	45 (0.9)	7 (0.8)	5 (1.0)	67 (1.4)	18 (2.3)	9 (2.1)

Comparateurs: amoxicilline/ac.clavulanique, céfuroxime, céfixime, clarithromycine, azithromycine, trovafloxacin, lévofloxacin, sulfaméthoxazole

Andriole et al. (2005) Drug Safety 28:443-53

## Effets indésirables graves observés dans les études cliniques (orale): analyse indépendante

Evénement	moxifloxacine: n (%)			comparateurs: n (%)		
	< 65 y (n=4939)	65-74 y (n=842)	> 74 y (n=489)	< 65 y (n=4732)	65-74 y (n=479)	> 74 y (n=435)
Tout système	24 (0.5)	5 (0.6)	5 (1.0)	26 (0.5)	5 (0.6)	4 (0.9)
Physique	11 (0.2)	1 (0.1)	0	9 (0.2)	1 (0.1)	0
Cardiovasc.	3 (< 0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (< 0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
Digestif	4 (< 0.1)	0	1 (0.2)	5 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)
Endocrinien	1 (< 0.1)	0	0	0	0	0
Hématolog.	2 (< 0.1)	1 (0.1)	0	1 (< 0.1)	0	0
Métabolique	0	0	0	2 (< 0.1)	1 (0.1)	0
Syst. nerveux	1 (< 0.1)	0	0	2 (< 0.1)	0	1 (0.2)
Respiratoire	4 (< 0.1)	2 (0.2)	3 (0.6)	5 (< 0.1)	1 (0.1)	0
Peau	3 (< 0.1)	0	0	1 (< 0.1)	1 (0.1)	0
Org. des sens	1 (< 0.1)	0	0	0	0	0
Urogénital	1 (< 0.1)	1 (0.1)	0	3 (< 0.1)	0	1 (0.2)

**Comparateurs: amoxicilline/ac.clavulanique, céfuroxime, céfixime, clarithromycine,  
azithromycine, trovafloxacin, lévofloxacin, sulfaméthoxazole**

*Andriole et al. (2005) Drug Safety 28:443-53*

# Toxicité hépatique des antibiotiques

- Souvent idiosyncratique (parfois associée à d'autres réactions allergiques) <sup>1</sup>
- Acide clavulanique: rôle d'une déficience génétique en glutathion S-transférases ? <sup>2</sup> (période de latence plus longue que les autres antibiotiques...)
- Macrolides: relation avec la formation de métabolites réactifs (nitrosoalcanes) se liant de façon covalente aux protéines (formation d'allergènes; hépatites immuno-allergiques) <sup>3</sup>
- Tétracyclines: inhibition de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras <sup>4</sup>
- Fluoroquinolones: toxicité anecdotique et non-prévisible, <sup>1</sup> sauf pour les molécules ayant des substituants susceptibles de former des intermédiaires réactifs
  - difluoroaniline (témafloxacine et trovafloxacine) <sup>5</sup>
  - cyclopropylamine (trovafloxacine; une co-exposition au lipopolysaccharide bactérien pourrait aussi être essentielle) <sup>6</sup>

1. Robles M, Andrade RJ. Rev Esp Quimioter. 2008 Dec;21(4):224-33
2. Lucena et al., Hepatology. 2008 Aug;48(2):588-96.
3. Pessayre et al. J Antimicrob Chemother 1985 Jul; 16 Suppl A: 181-94
4. Freneaux et al. Hepatology 1988 Sep; 8(5): 1056-62
5. Blum et al. Clin Infect Dis 1994 Jun; 18(6): 946-50; Chen et al. N Engl J Med 2000 Feb 3; 342(5): 359-60; Lucena et al. Clin Infect Dis 2000 Feb; 30(2): 400-1
6. Sun et al. Chem Res Toxicol 2008 Mar; 21(3): 711-9
7. Shaw et al. Toxicol Sci. 2009 Jan;107(1):270-80

# Fréquence de la toxicité hépatique aiguë causée par les antibiotiques \*

Antibiotique	population	Fréquence (IC)		Critère	réf.
		par 100,000 patients	par 100,000 prescriptions		
<b>fluoroquinolones</b> (sans moxifl.)	Outpatient clinic, Sweden (1995-2005)	0.7 (0.5-1.1)		<i>consensus International</i>	[1]
<b>moxifloxacin</b>	Outpatient clinic, Sweden (1995-2005)	0.08 (0.0-0.5)		<i>consensus International</i>	[1]
<b>cotrimoxazole</b>	Saskatchewan Health Plan, Canada (1982- 1986)	1.0 (0.2-5.7)	4.9 (0.9-27.6)	<i>consensus International hospitalisation</i>	[2]
<b>érythromycine</b>	Saskatchewan Health Plan, Canada (1982- 1986)	2.0 (0.7-5.9)	14.0 (4.8-41.2)	<i>consensus International hospitalisation</i>	[2]
<b>amoxicilline- ac. clavulanique</b>	General practice research database, United Kingdom (1991- 1992)	22.5 (14.7-34.4)	17.4 (11.4-26.5)	<i>consensus International</i>	[3]

\* voir Van Bambeke & Tulkens, Drug Safety 2009;32(5):359-78 pour détails et Tableau complet

1. De Valle et al. Aliment Pharmacol Ther 2006 Oct 15; 24(8): 1187-95
2. Perez et al. Epidemiology 1993 Nov; 4(6): 496-501
3. Garcia-Rodriguez et al. Arch Intern Med 1996 Jun 24; 156(12): 1327-32

## Données FDA sur l'hépatotoxicité pour 10,000,000 prescriptions (rapports spontanés) <sup>a</sup>

Classe	Insuff. hépatique aiguë *
Moxifloxacin	6.6
Lévofoxacin	2.1
Trovafoxacin	58
Télithromycine	23

**Il n'y a pas de preuve, sur bases des données actuellement disponibles, que les réactions hépatotoxiques soient plus fréquentes que celles induites par les comparateurs.**

<sup>a</sup> Empiric Bayes Geometric Mean (EBGM) study  
[www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/slides/2006-4266s1-01-07-FDA-Brinker.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/slides/2006-4266s1-01-07-FDA-Brinker.ppt)  
presented December 2006 to FDA Advisory Committee

\* définie comme insuffisance hépatique aiguë associée à une encéphalopathie, une transplantation hépatique, un décès dans un tableau d'intoxication hépatique (hospitalisation avec transaminases élevées ou hyperbilirubinémie ou ictère cliniquement observé).

# Intervalle QTc et risques cardiaques

La moxifloxacine est connue pour causer une prolongation de l'intervalle QTc (6 – 10 msec) ...

Reference	subjects		medication	effect
	no.	type		
Tsikouris et al	13	volunteers	ciprofloxacin (2x500 mg – 7 days)	NS
			levofloxacin (1x500 mg – 7 days)	NS
			<b>moxifloxacin (1x400 mg – 7 days)</b>	<b>6 ms</b>
Makaryus et al.	38	patients	ciprofloxacin (2x250 mg)	NS
			levofloxacin (1x500 mg)	NS
Noel et al.	47	volunteers	levofloxacin 500 mg (single)	NS
			levofloxacin 1000 mg (single)	1.5 ms - 3.9 ms (P≤0.05)
			<b>levofloxacin 1500 mg (single)</b>	<b>6.4 ms - 7.7 ms (P≤0.001)</b>
Demolis et al.	18	volunteers	<b>moxifloxacin 400 mg</b>	<b>4.0±5.1% (P &lt; 0.05)</b>

Falagas et al. Int J Antimicrob Agents. 2007 Apr;29(4):374-9

mais cet effet peut également s'observer avec la lévofloxacine si la dose est élevée ...

# Que faut-il faire avec une molécule qui induit une prolongation de l'intervalle QTc de 6–10 msec ?



European Medicines Agency

November 2005  
CHMP/ICH/2/04

NOTE FOR GUIDANCE ON THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTc  
INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-  
ANTIARRHYTHMIC DRUGS  
(CHMP/ICH/2/04)\*

- The risk of arrhythmias appears to increase with the extent of QT/QTc prolongation.
- Drugs that prolong the **mean** QT/QTc interval by around 5 ms or less do not appear to cause TdP.
- The data on drugs that prolong the **mean** QT/QTc interval by more than around 5 and **less than 20 ms are inconclusive**, but some of these compounds have been associated with proarrhythmic risk.\*\*

... decisions about [drug] development and approval will depend upon the **morbidity and mortality associated with the untreated disease** or disorder and the **demonstrated clinical benefits of the drug**, especially as they compare with available therapeutic modalities.

\* 2004 guidelines

\*\* ceci inclut l'érythromycin et la clarithromycine (Balardinelli *et al.* TIPS (2003) 24:619-625)

# Intervalle QTc: observations et impact clinique

La prolongation de l'intervalle QTc induit par la moxifloxacin (6 – 10 msec [phases II- IV]) est sans impact clinique majeur

Agent	<i>Effets indésirables cardiaques graves *</i> (par 10 millions de patients ou comme indiqué)
Moxifloxacin	4 <sup>a</sup> ( sur 13 millions)
Ciprofloxacin	8
Ofloxacin	18
Levofloxacin	18
Gatifloxacin	27 (sur 3 millions)
Sparfloxacin	> 100
Grépafoxacin	> 150

\* **Torsades de Pointes, tachycardie ventriculaire ou bradycardie**

<sup>a</sup> **le taux observé en 2009 est de 5.8 pour 10 millions**

- Ianini (2004) Drug Benefit Trends (suppl) 34-41

- PSUR Bridging Report July 18, 2008

Voir aussi: Owens & Ambrose (2005) CID 41S2: S144-57

Falagas et al (2007) Int. J. Antimicrob. Ag. 29:374-9

Veyssier et al. (2006) Med. Mal. Infect. 36:505-12

# Pourquoi une prolongation de 6-10 msec de l'intervalle QTc sans effet clinique?

L'analyse de la littérature montre que cette discordance entre "données QTc" et toxicité clinique s'explique par

- la valeur relativement élevée de l' IC<sub>20</sub> de la moxifloxacine vis-à-vis de la conductance du canal hERG\* (31-35 µM; ~12.6 mg/L concentration **libre** [soit ~ 25 mg/L concentration **totale** ou 3-4 X la concentration chez les patients]), avec un risque significatif de TdP n'apparaissant qu'à 100 µM (40 mg/L concentration **libre**)  
(Chen et al., Br J Pharmacol. 2005;146:792-9.)\*\*

**Citation: "the lack of TdP report by moxifloxacin in patients without other risk factors might be attributable to its well-behaved pharmacokinetic profile and other dose-limiting effects."**

**Note: l'infusion doit se faire en > 30 min pour éviter des taux sériques anormalement élevés**

- le fait que l'apparition de TdP est liée à au moins un paramètre additionnel (*beat-to-beat alternations in monophasic action potential duration (MAPD)*) sur lequel la moxifloxacine a peu d'effets  
(Wisialowski et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318:352-9).
- l'absence d'interaction avec le cytochrome P450  
(cause principale pour de nombreux autres médicaments (terfenadine, cisapride, ...)  
(Roden DM. N Engl J Med 2004;350:1013-22.)

---

\* human Ether-a-go-go Related Gene (KCNH2) codant pour la protéine Kv11.1 (canal potassique responsable du courant de repolarisation IKr du potentiel d'action cardiaque).

\*\* indépendamment, Patmore et al. (Eur. J. Pharmacol. 2000; 406:449-452) ont montré un ordre de potentiel d'inhibition: sparfloxacine > grépafloracine = moxifloxacine > ciprofloxacine.

# Risque de torsade de pointes et inhibiteurs du métabolisme cytochrome P450 (3A4)-dépendant

Table 1

**QT interval prolonging drugs metabolized by CYP 3A4, which may possibly interact both pharmacokinetically and pharmacodynamically with macrolides and imidazole antifungals.**

Antiarrhythmics	Amiodarone (with roxithromycin [23]), quinidine (with erythromycin [116]), disopyramide (with clarithromycin [117, 118])
Antifungals	Fluconazole, ketoconazole, itraconazole, miconazole
Prokinetics	Cisapride (with clarithromycin, [119, 120], with erythromycin [121])
Antihistamines	Terfenadine (with erythromycin [122, 123], with troleandomycin [124]), astemizole (with erythromycin [125]), loratidine
Antipsychotics	Pimozide (with clarithromycin [126, 127]), chlorpromazine, haloperidol, ziprasidone, risperidone, clozapine, quetiapine
Immunosuppressive drugs	Tacrolimus
Opioid agonists	Methadone
Antimalarials	Quinine, chloroquine, halofantrine

Case reports on torsades de pointes or QT prolongation during coadministration of macrolide agents and other repolarization prolonging drugs are in brackets

Simkó et al., Infection 2008;36:194-206

L'utilisation des macrolides sans précautions concernant les autres médicaments peut mettre les patients à risque

# Le risque de Torsade de pointes est multifactoriel

## médicament

**Genetic risks**  
 → LQTS 1-7  
 → Unidentified channelopathies

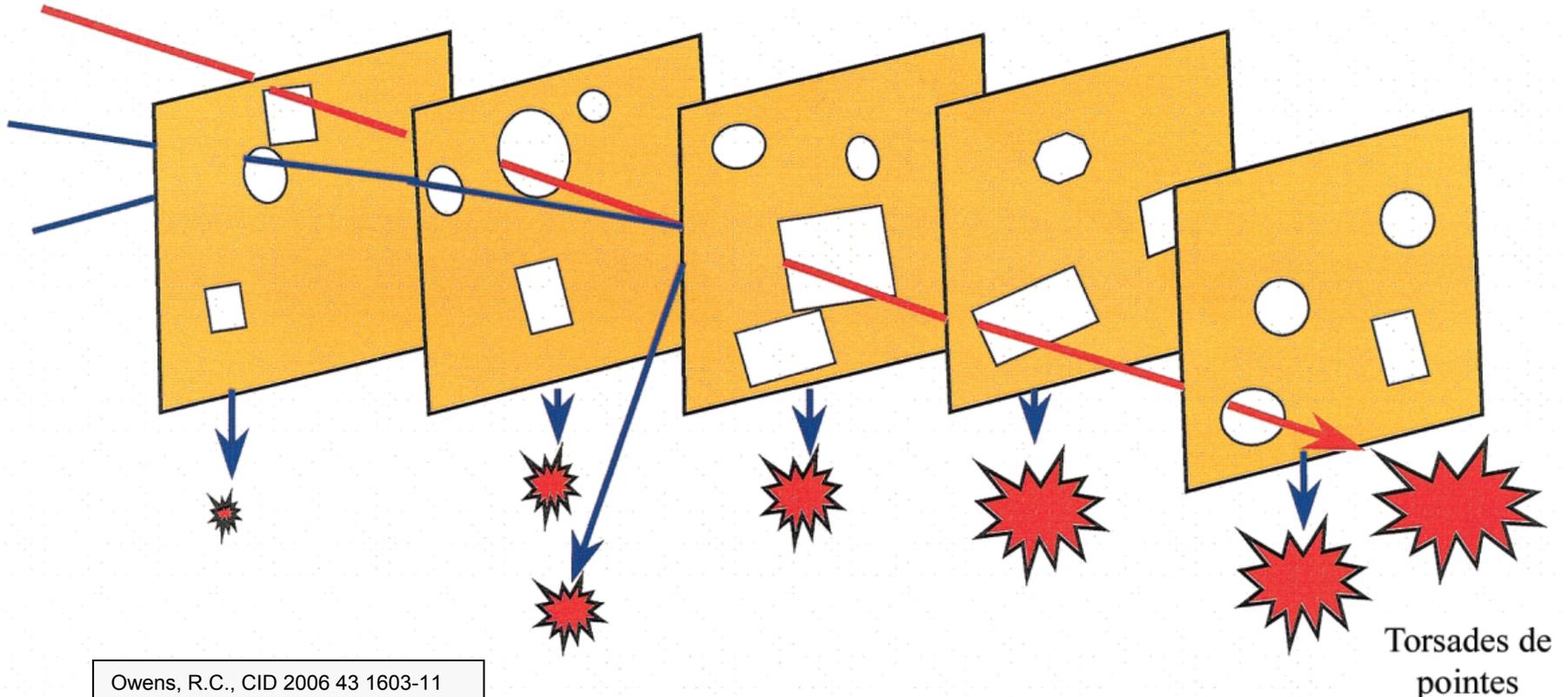
**Underlying cardiac disease**  
 → Bradycardia  
 → Congestive heart failure  
 → Myocardial ischemia  
 → Atrial fibrillation

**Electrolyte derangements**  
 → Hypokalemia  
 → Hypomagnesemia  
 → Hypocalcemia

**Drug with QT liability given and failure to dose adjust in the presence of organ impairment**  
 → Renal insufficiency  
 → Severe hepatic disease

**Drug with QT liability and metabolic liability**  
 → Genetic polymorphism  
 → Concurrent CYP inhibitor administered

**Administration of multiple drugs with QT liability**



Owens, R.C., CID 2006 43 1603-11

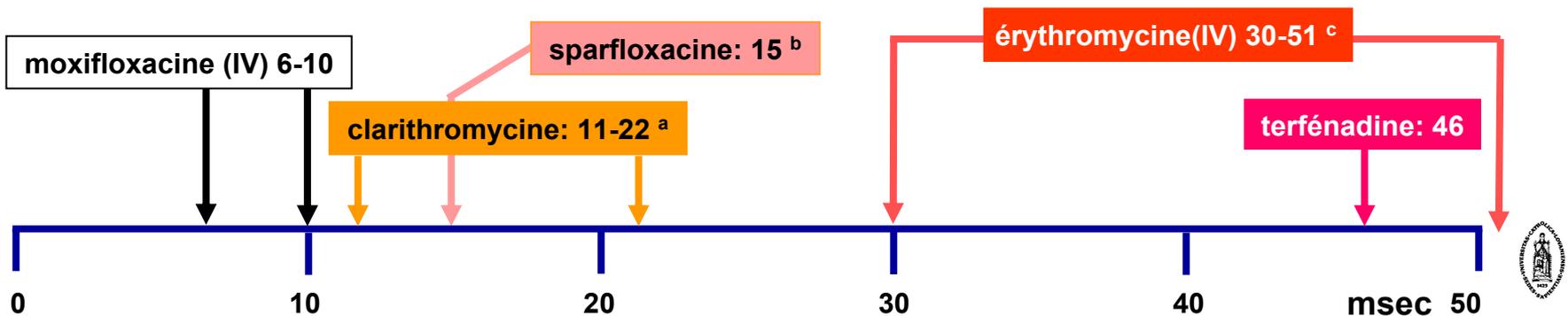
# Moxifloxacin et effets cardiaques (résumé)

- La moxifloxacin produit un allongement reproductible de l'intervalle QTc interval (similaire pour les formes orales et IV)
- Mais il n'existe pas d'évidence clinique que ceci s'accompagne d'une toxicité cardiaque accrue vis-à-vis des comparateurs étudiés et tenant compte de la situation physiopathologique des patients traités, si les mesures de précaution indiquées dans le RCP sont suivies

**facteurs de risque s'appliquant à toutes les fluoroquinolones et mentionnées dans les RCPs correspondants:**

patient âgé prenant d'autres médicaments affectant l'intervalle QTc ou des antiarythmique de classe 1A or III, ou avec allongement pré-existant de l'intervalle QT, ou avec hypokaliémie, ... [Van Bambeke & Tulkens, Drug Safety 2009;32(5):359-78 ; voir aussi Mileberg et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18:647-54]

**Note: la moxifloxacin est utilisée comme contrôle positif de l'allongement de l'intervalle QTc dans les études de phase I car elle montre un signal détectable mais reste sans risque pour le volontaire !**



Ref.:<sup>a</sup> Carr et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1176-80; Germanakis et al. Acta Paediatr. 2006;95:1694-6.

<sup>b</sup> Jaillon et al. J Antimicrob Chemother. 1996; 37 Suppl A:161-7; Jaillon et al. Br J Clin Pharmacol. 1996; 41:499-503.c

<sup>c</sup> Tschida et al. Pharmacotherapy. 1996;16(4):663-74; Oberg et al. Pharmacotherapy. 1995;15:687-92

# Tendinites

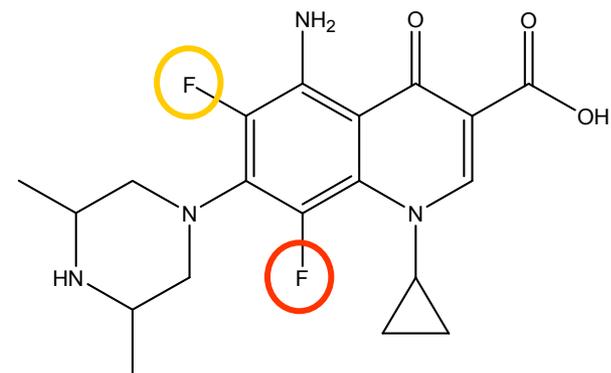
- Effet indésirable bien connu (et mentionné dans toutes les notices US)
- Mécanisme incertain ...
  - toxicité directe pour les fibres de collagène et formation de formes activées de l'oxygène ...
  - expression accrue de métalloprotéinases de la matrice ...
  - complexation des ions  $Mg^{2+}$  ions (effet de classe ?)...
- Incidence: 0.14 à 0.4 % [1]
- Facteurs de risque: age, corticoïdes, insuffisance rénale, diabète, goutte, hyperparathyroïdie, insuffisance vasculaire périphérique, activités sportives, maladies rhumatismales [2]
- Davantage mentionnée dans les rapportages spontanés pour la lévofloxacine que pour la ciprofloxacine ou la norfloxacine [3]
- Quelque cas rapporté pour la moxifloxacine, mais pas de mention de rupture de tendon dans l'étude MOSAIC (patients BPCO;  $63.8 \pm 9.7$  ans; usage concomitant de corticostéroïdes [57 %]) [4]

1. Mehlhorn & Brown. Ann Pharmacother 2007 Nov; 41(11): 1859-66
2. van der Linden et al. Arch Intern Med 2003 Aug 11; 163(15): 1801-7; Khaliq & Zhanel. Clin Infect Dis 2003 Jun 1; 36(11): 1404-10
3. Leone et al. Drug Saf 2003; 26(2): 109-20; Khaliq & Zhanel. Clin Infect Dis 2003 Jun 1; 36(11): 1404-10
4. Wilson et al. Chest 2004 Mar; 125(3): 953-64

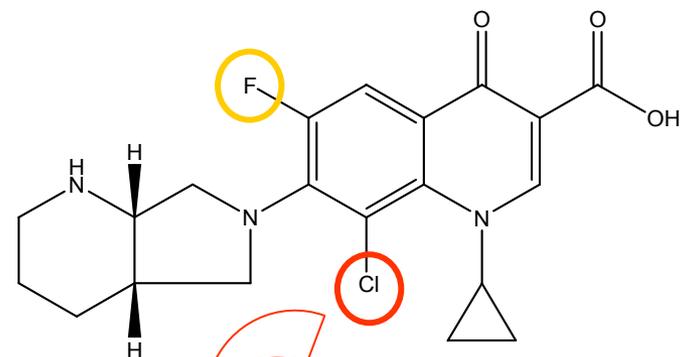
# Phototoxicité

Associée à certaines fluoroquinolones uniquement

- favorisée par un **substituant F** en position 6
- fortement accentuée pour les molécules possédant un **substituant halogéné (Cl or F)** en position 8 (sparfloxacin, BAY y 3118, e.g.)
- loméfloxacin > fléroxacin > énoxacin > péfloxacin > ciprofloxacin > grépafloracin > gémifloxacin > lévofloxacin > norfloxacin > ofloxacin > moxifloxacin [1]
- incidences:
  - ciprofloxacin: < 1 %) [2]
  - moxifloxacin ou gémifloxacin: < 0.1 % en l'absence d'une exposition excessive à la lumière [3].



sparfloxacin



Bay y 3118

**Pour la moxifloxacin, le Cl en position 8 est remplacé par un méthoxy non réactif**

1. Owens & Ambrose PG. Clin Infect Dis 2005 Jul 15; 41 Suppl 2: S144-S157
2. US Cipro® Package insert (<http://www.univgraph.com/bayer/inserts/ciprotab.pdf>)
3. US Avelox® Package insert (<http://www.univgraph.com/bayer/inserts/avelox.pdf>)  
US Factive® Package insert ([http://www.factive.com/pdf/prescribing\\_info.pdf](http://www.factive.com/pdf/prescribing_info.pdf))

# Populations à risque \*

Classe	Médicaments	Populations à risque élevé d'effet indésirable
<b>β-lactames</b>	<b>amoxicilline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• patients allergiques</li> </ul>
	<b>amoxicilline/ acide clavulanique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• patient allergiques</li> <li>• rash érythémateux: patients avec mononucléose</li> <li>• toxicité hépatique: patients avec dysfonction hépatique</li> <li>• néphrotoxicité: patients âgés</li> </ul>
<b>macrolides</b>	<b>clarithromycine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• effets cardiaques: patients prenant d'autres médicaments avec effet sur l'intervalle QTc ou prenant des antiaryhtmiques de classe 1A ou III</li> <li>• grossesse</li> <li>• patients avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique</li> <li>• patients prenant des médicaments métabolisés par le CYP450</li> </ul>
	<b>azithromycine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatotoxicité: patients avec insuffisance hépatique</li> </ul>
	<b>télithromycine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• effets cardiaques: patients âgés ou prenant d'autres médicaments avec effet sur l'intervalle QTc ou prenant des antiaryhtmiques de classe 1A ou III ou avec allongement préexistant de l'intervalle QT ou avec hypokaliémie</li> <li>• myopathies : co-administration de statines</li> <li>• patients avec insuffisance rénale sévère</li> <li>• grossesse</li> <li>• enfants (pas d'étude à ce jour)</li> </ul>

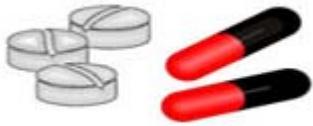
\* comme défini dans le RCP correspondant

# Populations à risque \*

Classe	Médicament	Populations à risque élevé d'effet indésirable
fluoroquinolones	lévofloxacine	<ul style="list-style-type: none"><li>• tendinites et ruptures de tendon: patients âgés et/ou prenant des corticoïdes, ou avec transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire</li><li>• effets cardiaques: patients prenant d'autres médicaments avec effet sur l'intervalle QTc ou prenant des antiarythmiques de classe 1A ou III ou avec allongement préexistant de l'intervalle QT ou avec hypokaliémie</li><li>• SNC: patients à risque d'épilepsie</li><li>• Dysglycémie: patients diabétiques</li><li>• Grossesse, lactation, âge &lt; 14 ans</li></ul>
	moxifloxacine	<ul style="list-style-type: none"><li>• tendinites et ruptures de tendon: patients âgés et/ou prenant des corticoïdes, ou avec transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire</li><li>• effets cardiaques: patients prenant d'autres médicaments avec effet sur l'intervalle QTc ou prenant des antiarythmiques de classe 1A ou III ou avec allongement préexistant de l'intervalle QT ou avec hypokaliémie</li><li>• SNC: patients à risque d'épilepsie</li><li>• Grossesse, lactation, âge &lt; 14 ans</li></ul>
tetracyclines	doxycycline	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grossesse, lactation, âge &lt; 14 ans</li></ul>

\* comme défini dans le RCP correspondant

# Mais quel est le vrai risque ?



—————> **effet indésirable**

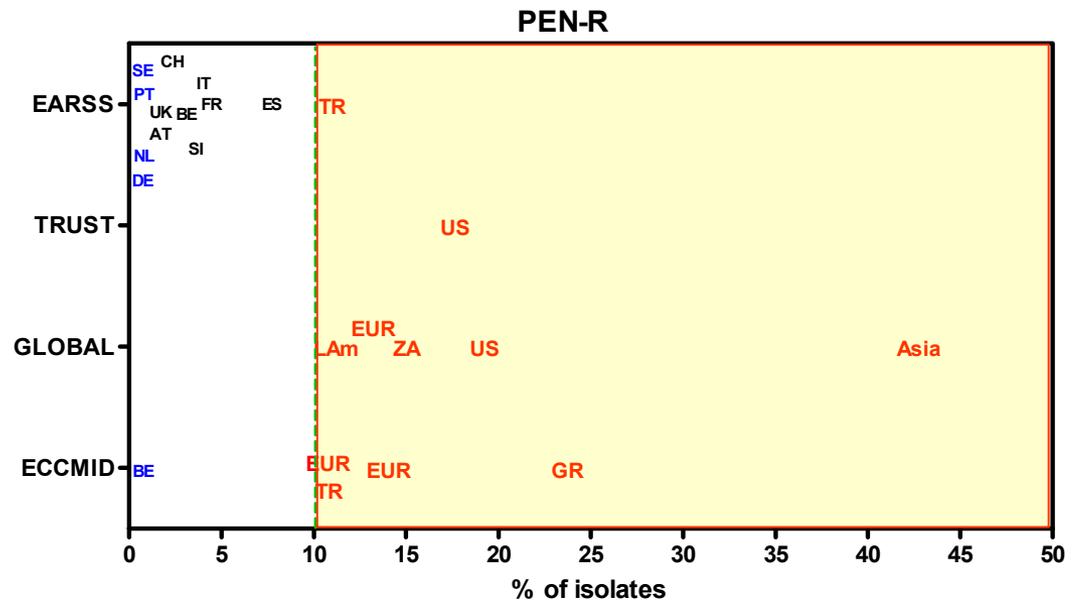
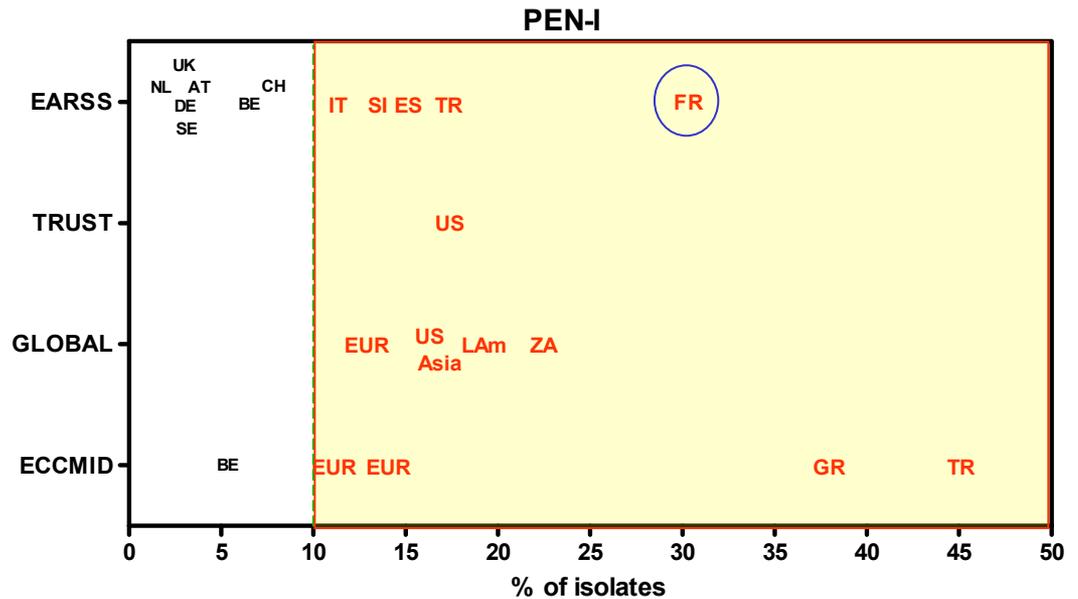


—————> **échec thérapeutique**

# Populations à risque d'échec bactériologique \*

\*analyse de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques de "1ère ligne (pénicillines) selon les système de surveillance et/ou les publications récentes

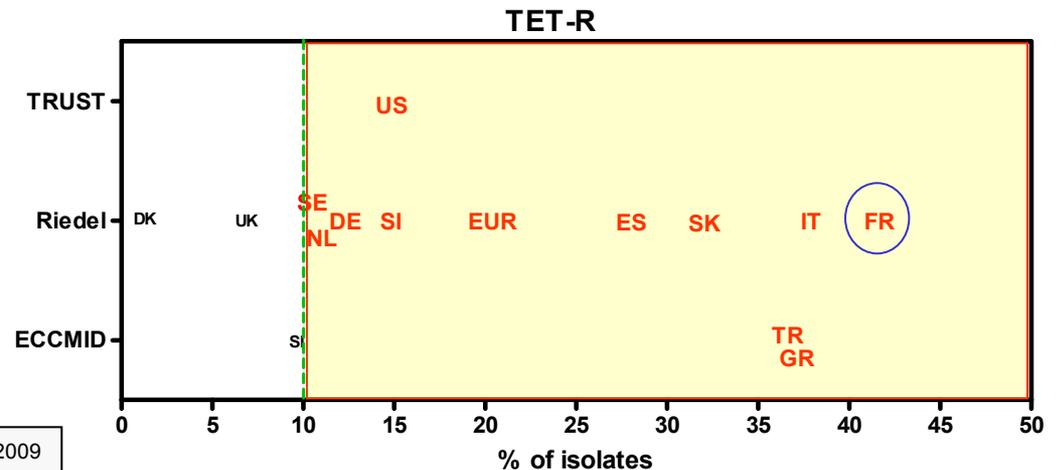
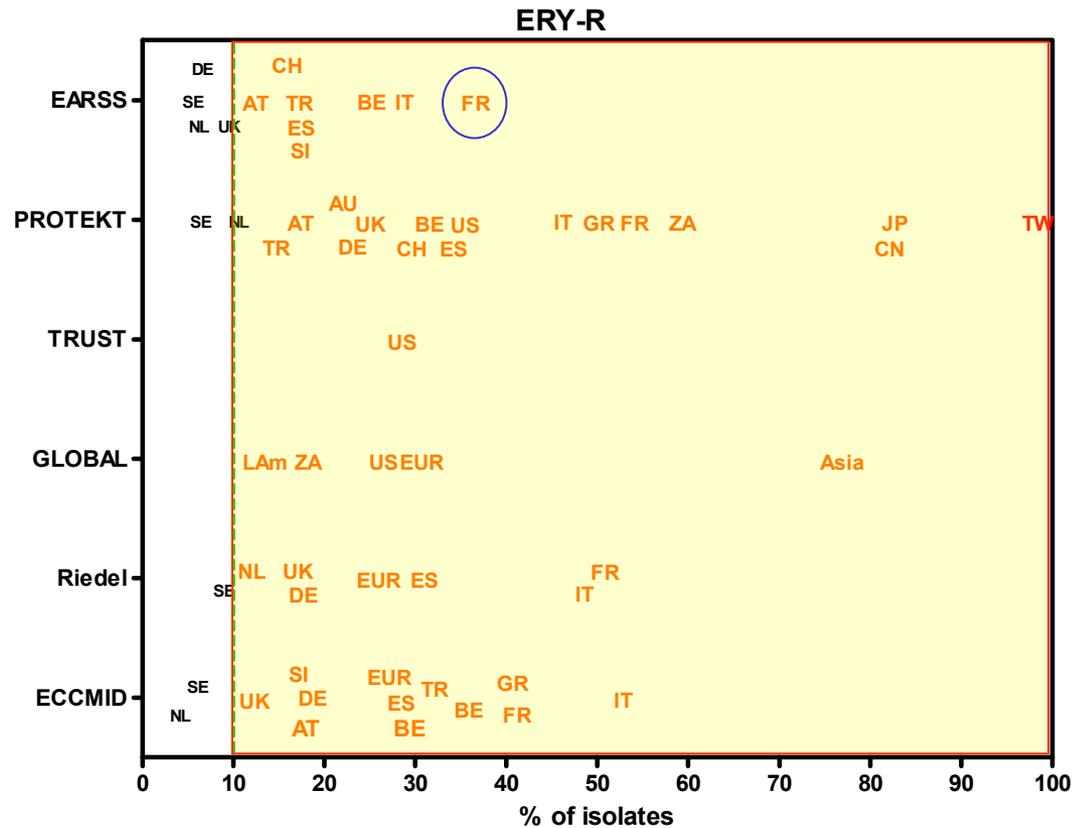
- **EARSS**: European Antimicrobial Surveillance system
- **TRUST**: Tracking Resistance in the United States Today
- **GLOBAL**: Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin
- **ECCMID**: abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



# Populations à risque d'échec bactériologique \*

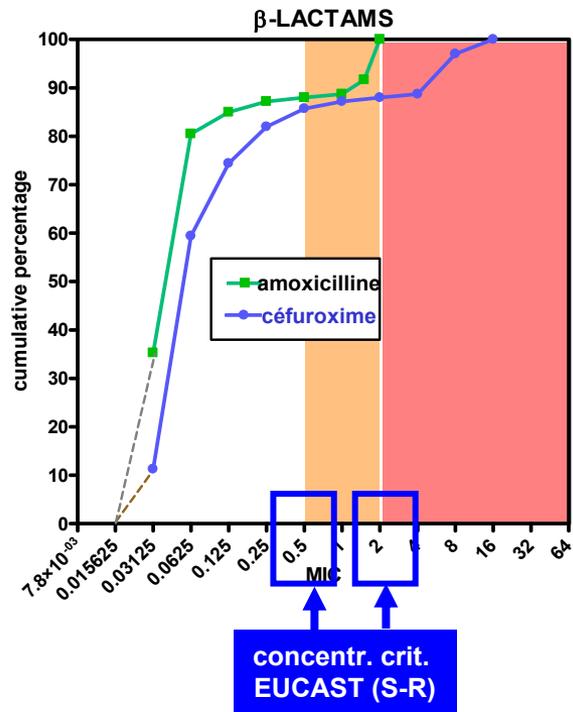
\*analyse de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques de "1ère ligne (pénicillines) selon les système de surveillance et ou les publications récentes

- **EARSS**: European Antimicrobial Surveillance system
- **TRUST**: Tracking Resistance in the United States Today
- **GLOBAL**: Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin
- **ECCMID**: abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

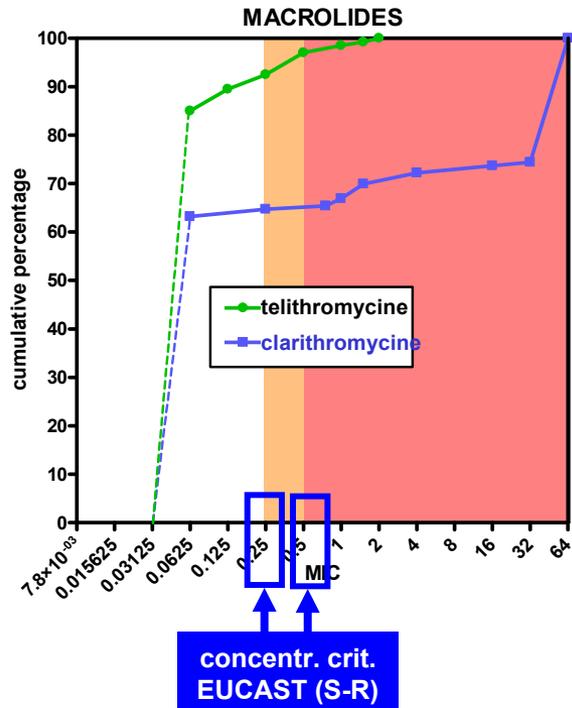


# Les $\beta$ -lactamines et les macrolides atteignent leurs limites en Belgique ...

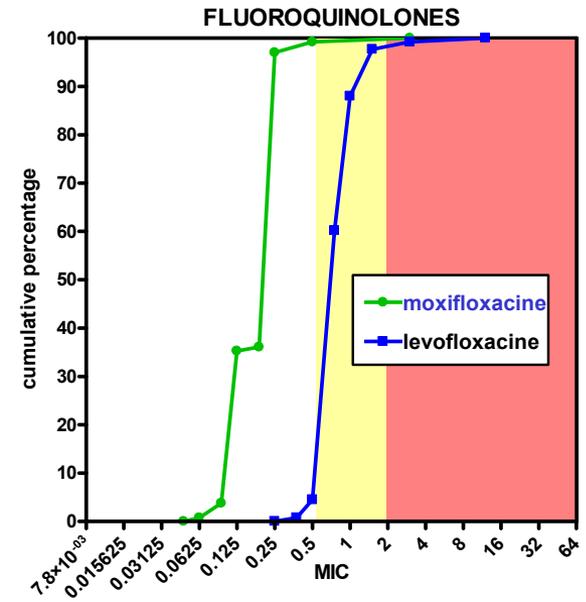
(collection de *S. pneumoniae* (N=134) obtenue de patients avec pneumonie acquise à domicile [confirmation clinique et radiologique])



- Amoxicilline: 0 % > R  
but at high dose
- Céfuroxime: 13 % > R



- Télithromycine: 8 % > R
- Clarithromycine: 35 % > R

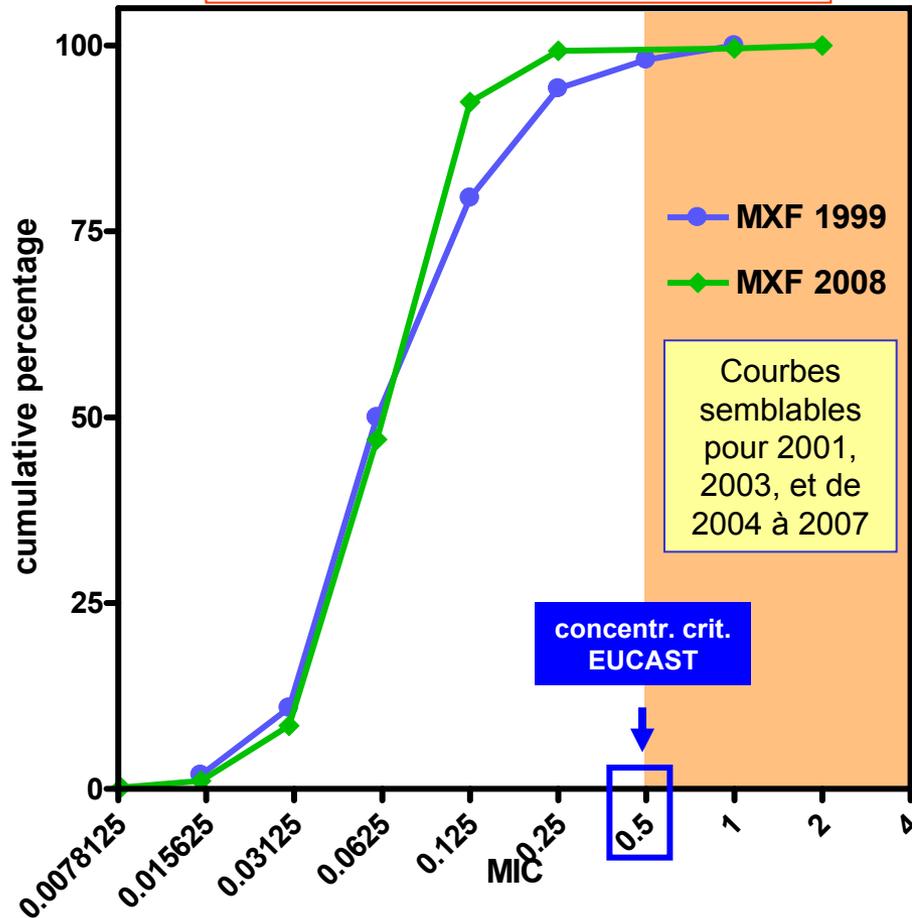


- Lévofoxacine: 1 % > R  
but at high dose
- Moxifloxacine: 0.1 % R

Lismond *et al.*, ECCMID 2008; Lismond *et al.*, ECCMID 2009

# Les CMI de la moxifloxacine restent inchangées en Belgique depuis 1999 (malgré un usage important depuis 2003)

*S. pneumoniae* susceptibility to moxifloxacin in Belgium



Surveillance de l'Institut scientifique Belge de Santé publique pour des isolats de *S. pneumoniae* communautaires (n=156 en 1999 et 448 in 2008) collectés au niveau national

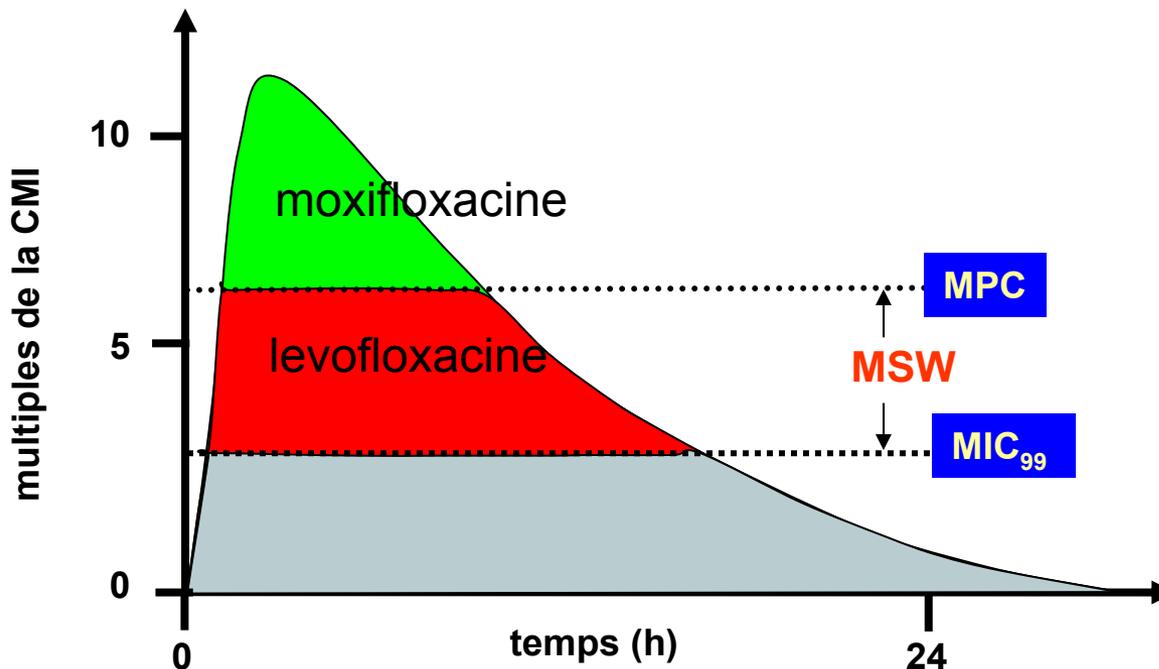
<http://www.iph.fgov.be>

Données disponibles annuellement de 1999 à 2008

Vanhoof *et al.*, 19th ECCMID, May 2009, Helsinki, Finlande

# Pourquoi la moxifloxacine reste-t-elle restée active en Belgique malgré un usage important ?

- Sa posologie (400 mg) assure un  $C_{max}$  (4-5 mg/L) qui dépasse de plus de 10x les CMI des germes cibles et atteint et dépasse la concentration prévenant l'émergence de résistances (*Mutant Prevention Concentration* [MPC; about 10 x the MIC]) \*,\*\*



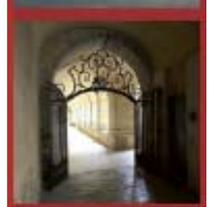
concept tiré de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

\* ceci peut inclure des premiers mutants et des surexpression d'efflux (Avrain et al., JAC 2008; ...)

\*\* ceci peut ne pas être le cas de la lévofloxacine, ce qui expliquerait l'augmentation des CMI aux Etats-Unis.

# Conclusions (1 of 2)

- Le profil général de sécurité des fluoroquinolones (et de la moxifloxacin en particulier) est semblable à celui des autres antibiotiques dans les études cliniques et dans les rapports spontanés.
- Spécifiquement, et en rapport avec des interrogations récentes:
  - les réactions hépatiques sont dans les limites de celles observées pour beaucoup d'autres antibiotiques recommandés dans le traitement de la pneumonie acquise au domicile et de fréquence et gravité inférieures à celles observées avec les macrolides et l'association amoxicilline/acide clavulanique
  - Le prolongement de l'intervalle QTc est bien caractérisé mais mineur et les effets cardiaques indésirables cliniques ne sont pas (i) différents en fréquence et gravité de ceux des autres fluoroquinolones et (ii) potentiellement inférieurs à ceux des macrolides
  - Les toxicités spécifiques aux fluoroquinolones (par ex, tendinites,) sont bien connues ainsi que les facteurs de risque correspondants
  - les réactions cutanées sont très rares pour les molécules non-phototoxiques, en ce qui concerne les réactions allergiques, et très inférieures en fréquence et gravité à celles induites par les  $\beta$ -lactames



## Conclusions (2 of 2)

- Les fluoroquinolones (et la moxifloxacin en particulier pour des raisons de pharmacocinétique/pharmacodynamie et de rapport avec la concentration prévenant l'émergence de résistance [MPC]), sont une alternative utiles dans les régions et/ou les situations où la résistance aux antibiotiques dits "de premier choix" est devenue importante, ou lorsqu'une activité bactéricide rapide est essentielle
- Le profil de sécurité des hautes doses de  $\beta$ -lactames (nécessaires pour atteindre les isolats à sensibilité diminuée) ou de la lévofloxacin (qui doit, aujourd'hui, être administrée à 2 x 500 mg tenant compte des CMIs courantes) n'est pas complètement étudié et pourrait être moins favorable que celui établi pour des doses plus faibles (correspondant aux études d'enregistrement).



# Déclaration de transparence

## Soutiens financiers

- du *Fonds (belge) de la Recherche Scientifique* (et autres agences fédérales et régionales) pour le soutien à la recherche de base en pharmacologie et toxicologie des antibiotiques et domaines connexes
- du *Service fédéral belge "Santé publique"* dans le cadre d'études et de campagnes pour le bon usage des antibiotiques
- de l'Industrie pharmaceutique (y compris, mais pas exclusivement, Bayer et Sanofi-Aventis) pour des études spécifiques à leurs molécules

## Notes:

- Tous nos travaux, quelle que soit la source de financement, sont publiés dans des revues à comité de lecture ("*peer-reviewed*") et, si possible, à facteur d'impact supérieur à 3. La liste complète de ces publications (avec liens) est disponible sur notre site web \*
- Je suis membre du comité organisant les campagnes publiques pour un usage approprié des antibiotiques en Belgique depuis 2000 \*\*
- Nous avons publié récemment un descriptif complet du profil toxicologique de la moxifloxacine:  
*Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. Drug Safety 2009;32(5):359-78.*

---

\* <http://www.facm.ucl.ac.be/>

\*\* <http://www.antibiotiques.org/>