

Quelle est la place des fluoroquinolones dans les infections communautaires en pédiatrie ?

MENIF KHALED

Service de réanimation pédiatrique
polyvalente

Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

Introduction

- Les quinolones non fluorées ont été utilisées chez l'enfant dans les IU dès l'apparition de l'Acide nalidixique en 1962
- Toxicité articulaire de la plupart des FQ , observée expérimentalement chez le jeune animal:
 - Absence d'autorisation d'emploi officielle
 - Contre indication chez l'enfant
 - Utilisation compassionnelle en pédiatrie

Introduction

- Une prescription appropriée des FQ en pédiatrie est essentielle à partir du moment que:
 - Profil évolutif des résistances est pris en considération
 - Nouvelles indications sont identifiées
 - Profil de toxicité est mieux défini

Les générations de fluoroquinolones

Fluoroquinolones	Spectre	Adulte	Indications pédiatriques (FDA)
1 ère génération Acide nalidixique		Limitée	Aucune
2nd génération Ciprofloxacine	Spectre plus élargi pour les BGN	Large	IU compliquée Mdie du charbon
Levofloxacine			Aucune
3^{ème} génération Gemifloxacine	Meilleure activité <i>Streptococcus pneumoniae</i> et germes atypiques	Pneumopathies communautaires Bronchites chroniques	Aucune
4^{ème} génération Moxifloxacine	Anaérobies Mycobactéries		Aucune

The Use of Systemic Fluoroquinolones
Committee on Infectious Diseases
Pediatrics 2006;118:1287

Toxicité des fluoroquinolones

Etat des lieux

- Quelle est l'importance exacte des accidents secondaires induits par les FQ chez l'enfant ?
- On est confronté à :
 - Rareté des informations sur le nombre des accidents secondaires chez l'enfant
 - Difficultés de définir d'un cadre réglementaire car absence de convergence
 - Intérêts commerciaux des firmes
 - Leur responsabilité en cas d'accidents secondaires
 - Contraintes de santé publique

Etudes animales

- Toxicité articulaire:
 - Cartilage des grosses articulations porteuses chez des animaux jeunes de différentes espèces
 - Destruction avec les quinolones de 1^{ère} génération
 - Épanchement articulaire et douleurs
 - Généralement réversibles
 - Variabilité en fonction: dose; espèce animale; la molécule
- Chélation avec les cations divalents surtout le Mg⁺⁺:
 - Altération de la fonction des intégrines
 - Perte de l'intégrité de la matrice cartilagineuse (J Toxicol Sci. 1978;3(4):357-367; Toxicol Appl Pharmacol. 1979;51(1):177-187) (Am J Med. 1991;91(6A):35S-37S; Int J Antimicrob Agents. 2009;33(3):194-200)
 - Lésions traumatiques chroniques

Etudes humaines

- Difficultés d'interprétation
 - Rétrospectives, case report, série de cas témoins
 - Populations hétérogènes
 - La plupart des séries concernent des enfants traités pour une surinfection pulmonaire de la mucoviscidose et la mucoviscidose elle-même peut entraîner des arthropathies.
 - Potentiel d'arthrotoxicité différent selon les FQ
- Deux larges études prospectives sur l'innocuité des FQ
 - Ciprofloxacin en 2004
 - Levofloxacin en 2007

Drug approval package [ciprofloxacin]

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda

docs/nda/2004/019537s49_19847s27_19857s31_20780s13TOC.cfm.

- Etude prospective randomisée en double aveugle multinationale et multicentrique
- 1 mois-17 ans
- IU compliquée ou pyélonéphrite
- Ciprofloxacin IV vs Ceftazidim IV
- Ciprofloxacin PO vs Cefexim ou TMP-SMX PO

TABLE 2 Rate of FDA-Defined Arthropathy 6 Weeks and 1 Year After Treatment With Ciprofloxacin or a Comparator

	Ciprofloxacin (N = 335)	Comparator (N = 349)
Arthropathy rate at 6 wk of follow-up, n (%)	31 (9.3)	21 (6.0)
95% confidence interval ^a		(-0.8 to 7.2)
Cumulative arthropathy rate at 1 y of follow-up, n (%)	46 (13.7)	33 (9.5)
95% confidence interval ^a		(-0.6 to 9.1)

Comparative Safety Profile of Levofloxacin in 2523 Children With a Focus on Four Specific Musculoskeletal Disorders

Gary J. Noel, MD,* John S. Bradley, MD,† Ralph E. Kauffman, MD,‡
 Ciaran M. Duffy, MB, BCh, MSc, FRCPC,§ Peter G. Gerbino, MD,|| Adriano Arguedas, MD,¶
 Partha Bagchi, PhD,* Dainius A. Balis, PharmD,* and Jeffrey L. Blumer, PhD, MD#

	Levofloxacin vs TTT comparateur	Levofloxacin vs TTT compateur	Levofloxacin
Design	Prospective randomisée 3:1	Prospective randomisée 1:1	Observationnelle
N	533 vs 179	797 vs 810	204
Age	6mois-16 ans	< 5 ans	< 5 ans
Pathologie traitée	Pneumopathie communautaire	Otite moyenne aigue	Otite moyenne aigue

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 26, Number 10, October 2007

Comparative Safety Profile of Levofloxacin in 2523 Children With a Focus on Four Specific Musculoskeletal Disorders

Gary J. Noel, MD, John S. Bradley, MD,† Ralph E. Kauffman, MD,‡
Ciaran M. Duffy, MB, BCh, MSc, FRCPC,§ Peter G. Gerbino, MD,|| Adriano Arguedas, MD,¶
Partha Bagchi, PhD,* Dainius A. Balis, PharmD,* and Jeffrey L. Blumer, PhD, MD#*

Total patients:2523

Suivi 1 mois; 2 mois; 1 an: N=2233
(Levofloxacin:1340; TTT comparateur:893)

Suivi 5 ans si anomalies osteo-
articulaires/tendineuses/RC
N: 202 (Levofloxacin:122; TTT comparateur:80)

TABLE 4. Incidence of Musculoskeletal Disorders and Arthralgia Involving Weight-Bearing Joints in the Long-Term Surveillance Trial (LTSS-001)

Months Post-Therapy Type of Disorder	Levofloxacin (n = 1340) n (%)	Comparator (n = 893) n (%)	P*
1 mo after start of therapy			
Disorder involving weight-bearing joint	21 (1.6)	6 (0.7)	0.074
Arthralgia	19 (1.4)	6 (0.7)	0.149
2 mo after start of therapy			
Disorder involving weight-bearing joint	25 (1.9)	6 (0.7)	0.025
Arthralgia +++	21 (1.6)	6 (0.7)	0.074
12 mo after start of therapy			
Disorder involving weight-bearing joint	39 (2.9)	14 (1.6)	0.047
Arthralgia +++	32 (2.4)	12 (1.3)	0.089

Suivi à 5 ans

	Levofloxacin	TTT comparateur
Effets désirables cumulés	2%	4%
Effets sur la croissance	101 (83%)	66 (83%)

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 26, Number 10, October 2007

Autres effets indésirables

- Rupture tendineuse:
 - Adulte: 15 -20 /100 000 traités
 - non rapportée chez l'enfant
- Autres effets indésirables rares:
 - Neurologiques: fréquence identique entre groupe FQ et groupe ttt comparateur
 - Cutanées: photosensibilité; rashes cutanés
 - Glucose: hypo ou hyperglycémie
 - Allongement QT
 - hépatiques

Moxifloxacin in Pediatric Subjects With Complicated Intra-abdominal Infection (MOXIPEDIA)

clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01069900.

- Evaluer l'innocuité de la Moxifloxacin chez les enfants âgés de 3 mois-18ans.
- Moxifloxacin IV ou POS vs Ertapenem IV ou Amoxicilline/Ac Clavulanique POS
- Population estimée à 450 enfants.
- Date de début: Juillet 2010
- Date de fin: Janvier 2015

Resistance aux fluoroquinolones

Résistances du *S.pneumoniae*

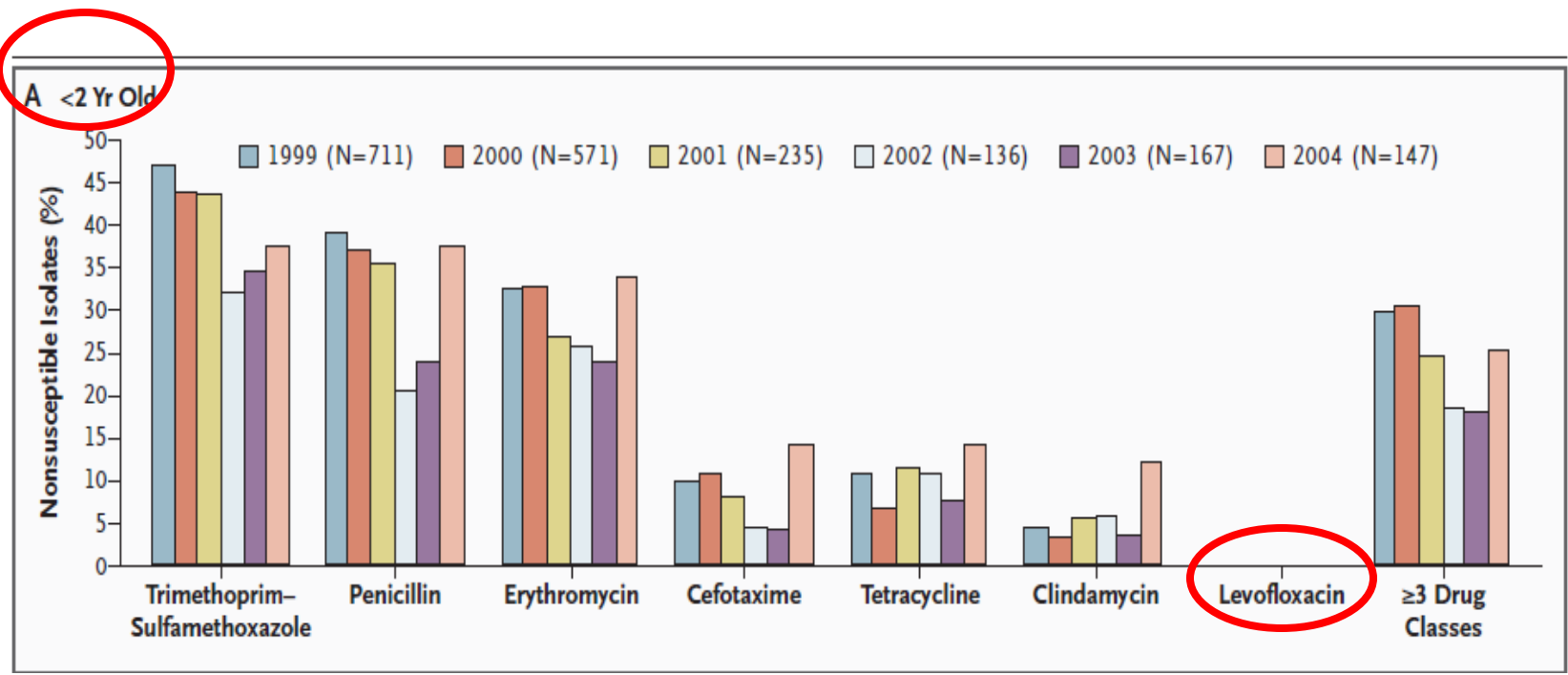
- Absence d'augmentation de l'incidence des serotypes de pneumocoque multi-résistantes aux FQ particulièrement chez l'enfant:
 - Introduction à large échelle en 2000 du vaccin conjugué anti pneumocoocique
 - Utilisation restreinte des FQ en pédiatrie

Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(1):378 –

381

Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

Moe H. Kyaw, Ph.D., M.P.H., Ruth Lynfield, M.D., William Schaffner, M.D., Allen S. Craig, M.D., James Hadler, M.D., M.P.H., Arthur Reingold, M.D., Ann R. Thomas, M.D., M.P.H., Lee H. Harrison, M.D., Nancy M. Bennett, M.D., Monica M. Farley, M.D., Richard R. Facklam, Ph.D., James H. Jorgensen, Ph.D., John Besser, M.S., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Anne Schuchat, M.D., and Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H., for Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network



N Engl J Med 2006;354:1455-63.

Resistance des BGN

- *E.coli*: < 3% (enfants) vs 5% (adultes)
- *P aeruginosa*: < 5%
- Risque d'augmentation des résistances avec une plus large utilisation des FQ en pédiatrie

Agents Chemother. 2006;50(10):3325–

3329

BMC Infect Dis. 2008;8:4

Indications des fluoroquinolones en pédiatrie

Application locale (âge > 12 mois)

infection	Bactérie	Fluoroquinolones
Conjonctivite	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Besifloxacin <i>Levofloxacin</i> Gatifloxacin Ciprofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin
<ul style="list-style-type: none"> • Otite aigüe externe • Otite chronique suppurée (perforation ou drain trans-tympanique) 	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Mixed Gram-positive/Gram-negative organisms	Ciprofloxacin <i>Ofloxacin</i>

OMA –Infections VRI

- Emergence de souches résistantes de *S. pneumoniae* pour la Ciprofloxacin
- FQ de nouvelles générations (Levofloxacin; Moxifloxacin; Gemifloxacin)
 - Meilleure efficacité in vitro pour *S.pneumoniae*
 - Efficaces contre la plupart des germes de pneumopathies
 - Réservés pour les sujets ayant une co-morbidité ou ayant reçu des ATB 3 mois auparavant

An Open-Label, Double Tympanocentesis Study of Levofloxacin Therapy in Children With, or at High Risk for, Recurrent or Persistent Acute Otitis Media

Pediatr Infect Dis J. 2006;25(12):1102–1109

- N=205 (80% ≤ 2 ans)
- Tympanocentèse J0 et J3-5
- Eradication de l'agent pathogène OM: 88%
 - *S. pneumoniae* (84%); *H. influenzae* (100%)
- Bonne tolérance: vomissements (4%)

Conclusions: Levofloxacin was safe and effective in treating and eradicating common bacterial pathogens from MEF in children with, or at risk for, recurrent or persistent otitis media.

Comparative study of Levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia.

	Levofloxacin	Ttt comparateur
N=539	405	134
6 mois-5 ans	IV POS	Ceftriaxone IV Amoxicilline/Ac Clavulanique POS
> 5ans	IV POS	Ceftriaxone IV ± Erythro IV ou Clarithromycin POS Clarithromycin POS
<i>M pneumoniae</i>	32%	30%
<i>S pneumoniae</i>	3-4%	3-5 %
Guerison globale	94%	94,3%

Pediatr Infect Dis J.
2007;26(10):868–878



CLINICAL REPORT

The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones

PEDIATRICS Volume 128, Number 4, October 2011

Bien que les FQ représentent un traitement efficace
des infections

respiratoires de l'enfant, elles ne peuvent être utilisées
de 1^{ère}

intention en raison de la disponibilité d'autres ATB
efficaces, mieux étudiés et plus sûrs et couvrant
la majorité des agents pathogènes rencontrés

Infections urinaires

- Le traitement empirique de l'IU non compliquée est les CG3
- Les FQ sont prescrits en 1 ère intention au cours des pyélonéphrites ou IU compliquées quand les ATB habituels ne sont pas recommandés (allergie, EI; résistance)



Infections gastro-intestinales

- La fièvre typhoïde et les infections invasives à salmonelle restent rares
- Les shigelloses:
 - Fréquentes chez l'enfant d'âge préscolaire
 - Souvent peu graves.
 - Traitement indiqué pour prévenir la diffusion
- Emergence de souches de *S typhi* multiresistantes y compris des souches de sensibilité diminuée aux FQ
- Emergence de souches de shigelle multiresistantes
- Le traitement de shigellose multirésistante repose sur la ciprofloxacin; azithromicin et la ceftriaxone

Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children

Pediatr Infect Dis J. 2000;19(11):1060 –

1067

- Etude prospective en double aveugle
- 201 enfants avec une diarrhée aigüe invasive
 - Age: 6 mois - 10 ans (35 % < 1 an et 70 % < 3 ans)
 - Coproculture J1; J3; J4; J5; J21
 - Cipro POS+placebo IM: **95 VS** Ceftriaxone IM+placebo POS: **106**
- Agents pathogènes isolés: 127/221 (60 %)
 - *Shigella* 73 (57%); *Salmonella* 23 (18%); *E. coli* 18 (14%); *Campylobacter* 13 (10%)
- Guérison clinique et bactériologique idem entre les 2 groupes
- Absence d'arthropathies après 3 semaines

Infections à mycobactéries

- Efficacité des FQ in vitro sur les mycobactéries tuberculosis et non tuberculosis
- Emergence de souches de M tuberculosis multiresistantes
- Levofloxacin et moxifloxacin > ciprofloxacin
- Absence d'études pédiatriques prospectives utilisant les FQ pendant 1 à 2 années
- Bénéfice thérapeutique des FQ > risque d'arthropathie
- Absence de cas rapportés de toxicité articulaire lors d'une utilisation au long cours

Autres indications

- Eradication du portage naso-pharyngé de *N meningitidis*: ciprofloxacin représente une bonne alternative à la rifampicine
- Méningite purulente à BG- multiresistant: excellente diffusion cérébro-méningée
- Infection cutanée à *P aeruginosa*: FQ per os peut être préférée sur ATB par voie parentérale

Conclusion

- Le recours aux FQ en pédiatrie ou chez l'adolescent peut être justifiée dans certaines circonstances:
 - Infection secondaire à un agent pathogène multirésistant où on ne dispose pas d'autre alternative sûre et efficace
 - Les possibilités thérapeutiques comportent un ATB IV et une FQ orale et où le TTT per os est préféré
 - FQ en application locale
 - Toxicité , allergie au traitement standard
- L'analyse par la FDA des études d'innocuité de la Ciprofloxacinine et Levofloxacinine suggère que les EII aires avec les FQ sont plus fréquents qu'avec les autres ATB