|  |  |
| --- | --- |
| ciprofloxacine  | **PHARMACODYNAMIE**  |

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone (code ATC : J01MA02).

*Mécanisme d'action :*

La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

*Rapport PK/PD :*

L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (Cmax) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI.

*Mécanisme de résistance :*

La résistance in vitro peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance in vitro sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes, comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec Pseudomonas aeruginosa) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.

Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.

*Spectre d'activité antibactérienne :*

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes.

|  |
| --- |
| Recommandations EUCAST :  |
| Micro-organismes  | Sensible  | Résistant  |
| Entérobactéries  | S <= 0,5 mg/l  | R > 1 mg/l  |
| Pseudomonas  | S <= 0,5 mg/l  | R > 1 mg/l  |
| Acinetobacter  | S <= 1 mg/l  | R > 1 mg/l  |
| Staphylococcus spp\*  | S <= 1 mg/l  | R > 1 mg/l  |
| Haemophilus influenzae et Moraxella catarrhalis  | S <= 0,5 mg/l  | R > 0,5 mg/l  |
| Neisseria gonorrhoeae  | S <= 0,03 mg/l  | R > 0,06 mg/l  |
| Neisseria meningitidis  | S <= 0,03 mg/l  | R > 0,06 mg/l  |
| Concentrations critiques non liées aux espèces\*\*  | S <= 0,5 mg/l  | R > 1 mg/l  |

\*  Les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.

\*\*  Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la ciprofloxacine (pour les streptocoques : cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Espèces habituellement sensibles :

* Aérobies à Gram + : Bacillus anthracis(1).
* Aérobies à Gram - : aeromonas spp, brucella spp, Citrobacter koseri, Francisella tularensis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae\*, legionella spp, Moraxella catarrhalis\*, Neisseria meningitidis, pasteurella spp, salmonella spp\*, shigella spp\*, vibrio spp, Yersinia pestis.
* Anaérobies : mobiluncus.
* Autres : Chlamydia trachomatis(2), Chlamydia pneumoniae(2), Mycoplasma hominis(2), Mycoplasma pneumoniae(2).

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise >= 10 %) :

* Aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis(2), Staphylococcus spp\*(3).
* Aérobies à Gram - : Acinetobacter baumannii(4), Burkholderia cepacia\*(4), campylobacter spp\*(4), Citrobacter freundii\*, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae\*, Escherichia coli\*, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae\*, Morganella morganii\*, Neisseria gonorrhoeae\*, Proteus mirabilis\*, Proteus vulgaris\*, providencia spp, Pseudomonas aeruginosa\*, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens\*.
* Anaérobies : peptostreptococcus spp, Propionibacterium acnes.

Espèces naturellement résistantes :

* Aérobies à Gram + : actinomyces, Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes.
* Aérobies à Gram - : Stenotrophomonas maltophilia.
* Anaérobies : à l'exception de celles listées ci-dessus.
* Autres : Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum.

\*  L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.

(1)  Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de Bacillus anthracis ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité in vitro et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de 2 mois d'un traitement par ciprofloxacine, administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

(2)  Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise.

(3)  Les souches de Staphylococcus aureus résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une corésistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

(4)  Taux de résistance >= 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE.