

FOSFOMYCINE

Molécules et spécialités

Formes orales

MONURIL[®], URIDOZ[®] (fosfomycine + trométamol) : granulés pour solution buvable à 3 g

Forme injectable

FOSFOCINE[®] (sel disodique de fosfomycine) : poudre et solvant pour solution pour perfusion IV à 1 g ou 4 g (Réserve Hospitalière)

Indications

Dans les infections systémiques, la fosfomycine ne doit pas être utilisée en monothérapie (car risque de sélection rapide de mutants cf. plus bas)

Formes orales

Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme jeune (<65 ans).

HAS 2011:

- Pour limiter l'utilisation des fluoroquinolones pour prévenir l'apparition de résistance
- S'utilise dans cette indication en dose unique

Forme injectable

Traitement des infections sévères dues à des germes multi-résistants mais sensibles à la fosfomycine (y compris les méningites), notamment les infections à Staphylocoques méti-R (avec céfotaxime, voire rifampicine ou une fluoroquinolone dans les méningites, avec vancomycine ou téicoplanine dans les endocardites et les septicémies) et les infections à *Serratia* (avec un aminoside).

Spectre d'action

Sensible	Résistant
<i>Enterobacter aerogenes/cloacae</i> (10-30)	<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> (20-40)	<i>Burkholderia</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Chlamydia</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Clostridium</i>
<i>H.influenzae/parainfluenzae</i>	<i>Corynebacterium</i>
<i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i> (16-30)	<i>Enterococcus faecium</i>
Méningocoque	<i>Erysipelothrix</i>
<i>Pasteurella</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
Pneumocoque	<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Mycoplasma</i>
<i>Proteus vulgaris</i> (10-20)	<i>Prevotella</i>
<i>Providencia</i> (10-40)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30-70)	Streptocoques A, B,C, F, G, non groupables
<i>Salmonella</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Serratia marcescens</i> (15-40)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Shigella</i>	
Staph. méti-R (<i>aureus/coagulase-</i>) (2-40)	
Staph. méti-S (<i>aureus/coagulase-</i>)	

Mécanisme d'action

La fosfomycine est un antibiotique **bactéricide**, dérivé de l'acide phosphonique, inhibant la synthèse des précurseurs du peptidoglycane constituant la paroi bactérienne (interférence avec la pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine transférase).

Pour agir, la fosfomycine doit pénétrer dans la bactérie en utilisant des systèmes de transport : l'un constitutif (L-glycérophosphate) et l'autre, inductible (hexoses monophosphates).

Pharmacocinétique

Formes orales

- La fosfomycine n'est pas absorbée et provoque une irritation digestive ; son association au trométamol permet d'obtenir 50% de résorption ;
- Non métabolisée ;
- Elimination exclusivement rénale sous forme active ;
- ½ vie d'élimination : 3 à 5 heures
- Concentration maximale urinaire en 2 à 4 heures ;
- Bactériologiquement efficace dans les urines pendant 36 à 48 heures ;
- Faible passage dans le lait maternel.

Forme injectable

- Absence de résorption digestive
- Faible liaison aux protéines plasmatiques
- Très bonne diffusion dans tous les tissus : os, LCR, liquide pleural, sécrétions bronchiques, humeur aqueuse ;
- Elimination urinaire sous forme active
- Administrée en perfusion continue de 4 heures, sa ½ d'élimination est de 2 heures ;
- Faible passage dans le lait maternel.

Effets indésirables

Formes orales

EI graves : - Angio-oedème,
 - Anémie aplastique,
 - Exacerbation asthmatique,
 - Nécrose hépatique

Autres EI : - Troubles digestifs transitoires : nausées et diarrhées (surtout si dose > à 3 grammes);
 - Eruptions cutanées allergiques rares.

Forme injectable

EI graves : - Agranulocytose,
 - Troubles hydroélectrolytiques (troubles de la vigilance, œdème, hypokaliémie)

Autres EI : - Réactions cutanées (urticaire, éruption érythémateuse),
 - Neutropénie
 - Veinites (changer les sites de perfusion)
 - Risque de sélection rapide de mutants résistants en cas d'utilisation en monothérapie :

toujours utiliser en association

Interactions médicamenteuses

Formes orales

- La prise de nourriture peut ralentir l'absorption digestive avec pour conséquence une moindre concentration urinaire; l'administration doit donc se faire à jeun (ou 2 à 3 heures avant ou après un repas);
- métoprolol => diminue la résorption digestive de la fosfomycine
- Mycophenolate mofetil, acide mycophenolique.

Forme injectable

- Surveiller le ionogramme en cas d'association avec les digitaliques, médicaments hypokaliémisants, médicaments responsables de torsades de pointe;
- Toujours associer à un antibiotique actif et synergique (aminoside, bêta-lactamine, vancomycine, téicoplanine, fucidine, rifampicine, triméthoprime, fluoroquinolone).

Contre-indications

- En cas d'allergie à l'un des constituants;
- Le MONURIL® et l'URIDOZ® sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10ml/mn;
- En cas de régime sans sel strict.

Précautions d'emploi

Formes orales

- Ce traitement par prise unique n'est pas adapté aux infections urinaires récidivantes dont la symptomatologie date de plus de 5 jours, aux infections urinaires de la femme enceinte ou allaitante, de la femme diabétique ou immuno-déprimée, ainsi qu'aux infections urinaires à germes multirésistants ou avec une anomalie urologique;
- Grossesse : utilisation possible pendant toute la grossesse
- Allaitement : utilisation déconseillée (passage faible dans le lait maternel).

Forme injectable

- Espacer les perfusions en cas d'insuffisance rénale quand la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/mn;
- Grossesse : utilisation possible pendant toute la grossesse
- Allaitement : utilisation déconseillée (passage faible dans le lait maternel);
- La monothérapie est à proscrire.

Posologie

Formes orales

Prise unique d'un sachet de 3 g à jeun ou à distance des repas

Forme injectable

Chez l'adulte: 100 à 200 mg/kg/j, soit 8 à 12 g/j (en moyenne 4 g en perfusion lente sur 4 heures, l'intervalle entre les perfusions étant déterminé en fonction de la dose quotidienne)

Chez l'enfant: 100 à 200 mg/kg/j en perfusion
en 3 doses IV perfusées à 1g/h

Q: Doubler cette dose si ttt per os avec
Monuril (50% biodisponibilité) ???

Références

E.Pilly 2010, 22^{ème} Edition
www.Thériaque.org
www.Vidal.fr
AntibioGARDE 2010