



# Les Fluoroquinolones

Diplôme Universitaire d'Antibiothérapie et Chimiothérapie Anti-Infectieuse

2024 - 2025

Université de Lille

*Dr Bertrand CAPPELIEZ*

*CH Tourcoing*

Qu'est-ce que vous savez sur les fluoroquinolones ?



# Avant propos...

Les fluoroquinolones peuvent être utilisées dans :

A – Les IST

B – Les infections ostéoarticulaires

C – Les infections neuroméningées

D – Les infection digestives

E – Les infections ophtalmiques

# Avant propos...

Les fluoroquinolones peuvent être utilisées dans :

A – Les IST

B – Les infections ostéoarticulaires

C – Les infections neuroméningées

D – Les infection digestives

E – Les infections ophtalmiques

# Avant propos...

Les fluoroquinolones sont/ont :

A – Bactériostatiques

B – Une excellente diffusion dans quasi tous les compartiments

C – Une biodisponibilité orale excellente

D – Un spectre antibactérien étroit

E – Pourvoyeuses de résistances bactériennes

# Avant propos...

Les fluoroquinolones sont/ont :

A – Bactériostatiques

B – Une excellente diffusion dans quasi tous les compartiments

C – Une biodisponibilité orale excellente

D – Un spectre antibactérien étroit

E – Pourvoyeuses de résistances bactériennes

# Avant propos...

Les fluoroquinolones peuvent engendrer :

A – Des résistances aux FQ chez les staphylocoques

B – Des résistances aux céphalosporines chez les *Enterobacterales*

C – Des résistances chez *Pseudomonas aeruginosa*

D – Des colites à *Clostridioides difficile*

E – Aucun effet indésirable grave

# Avant propos...

Les fluoroquinolones peuvent engendrer :

A – Des résistances aux FQ chez les staphylocoques

B – Des résistances aux céphalosporines chez les *Enterobacterales*

C – Des résistances chez *Pseudomonas aeruginosa*

D – Des colites à *Clostridioides difficile*

E – Aucun effet indésirable grave

# Avant propos...

Donc les fluoroquinolones :

A – Ont une forte barrière à la résistance

B – Doivent être prescrites de façon réfléchie

C – A éviter si l'acide nalidixique est rendu résistant sur l'ATBg

D – A éviter si prise de FQ dans les 6 derniers mois

E – A éviter en probabiliste (sauf si PNA simple)

# Avant propos...

Donc les fluoroquinolones :

A – Ont une forte barrière à la résistance

B – Doivent être prescrites de façon réfléchie

C – A éviter si l'acide nalidixique est rendu résistant sur l'ATBg

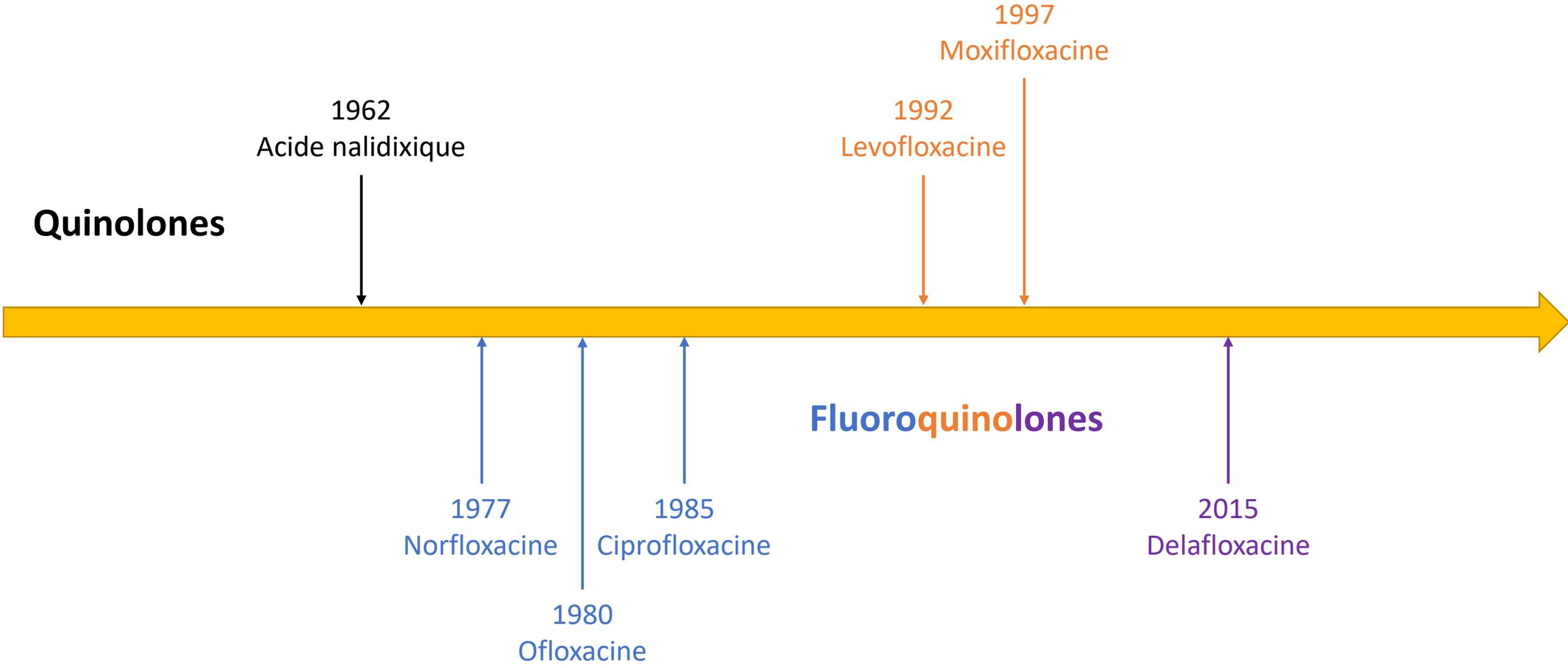
D – A éviter si prise de FQ dans les 6 derniers mois

E – A éviter en probabiliste (sauf si PNA simple)



## Histoire





**Quinolones**

**Fluoroquinolones**

1962  
Acide nalidixique

1992  
Levofloxacin

1997  
Moxifloxacin

1977  
Norfloxacin

1985  
Ciprofloxacin

1980  
Ofloxacin

2015  
Delafloxacin

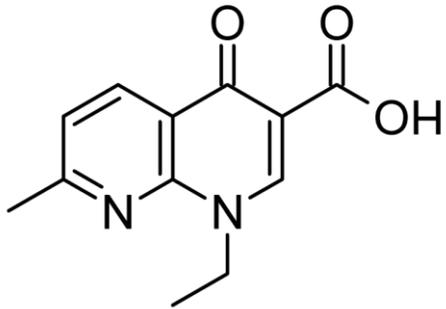
# Classification

- **Quinolones :**
  - Acide nalidixique
- **Fluoroquinolones :**
  - Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin
  - Lévofoxacin, Moxifloxacin
  - Delafloxacin

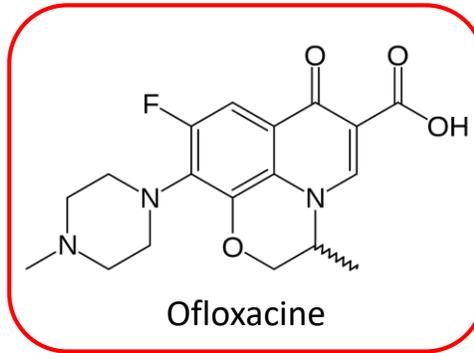


# Classification

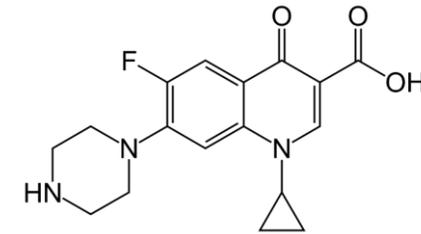
- Quinolones



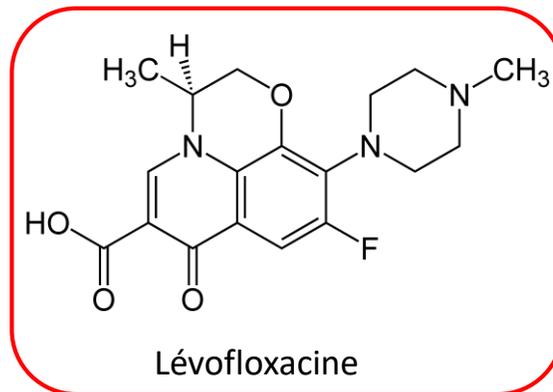
Acide nalidixique



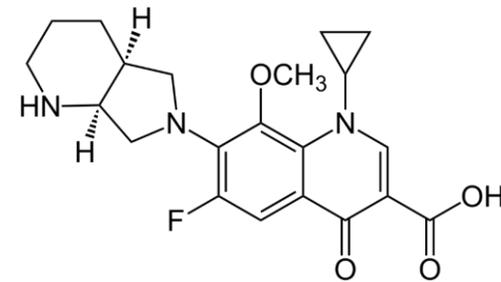
Ofloxacin



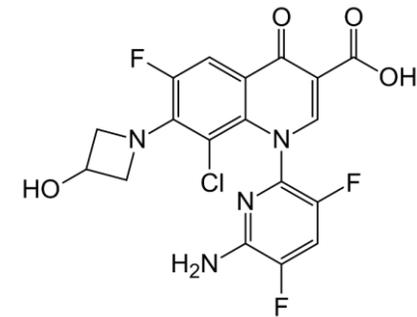
Ciprofloxacin



Lévofloxacin



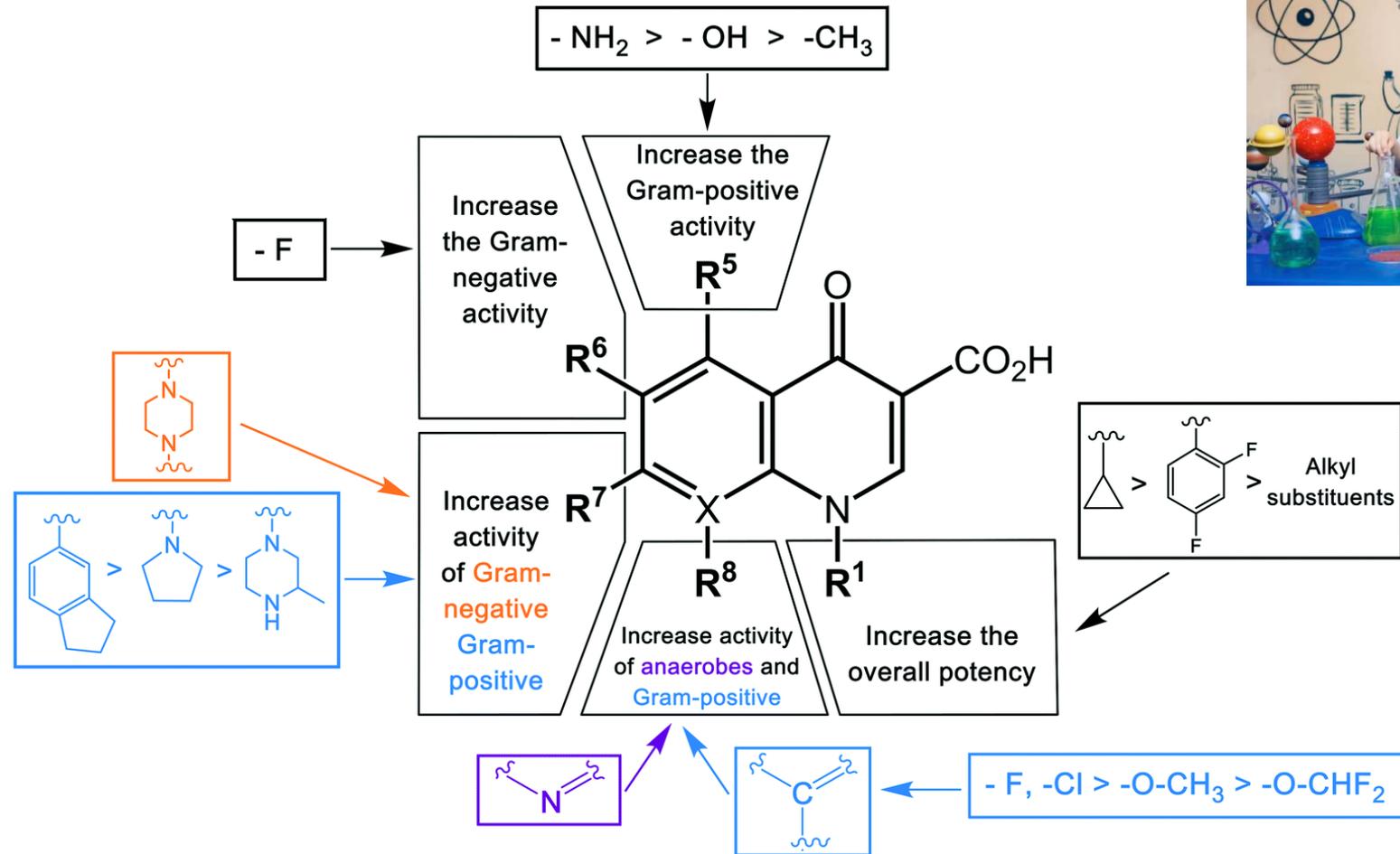
Moxifloxacin

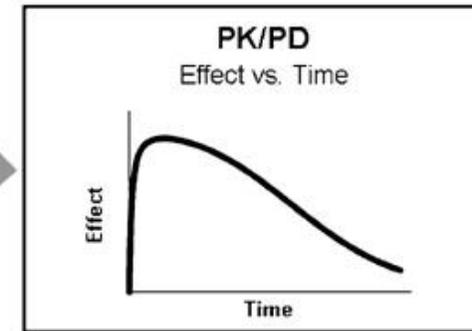
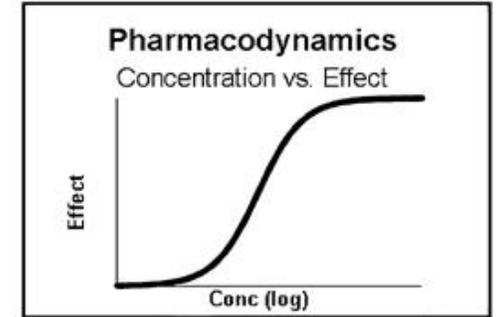
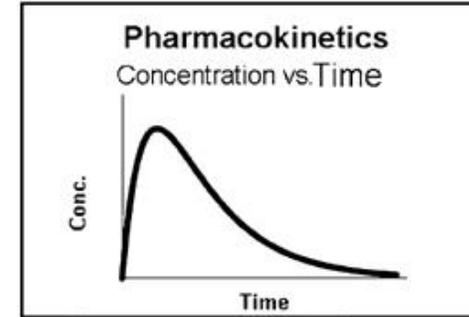
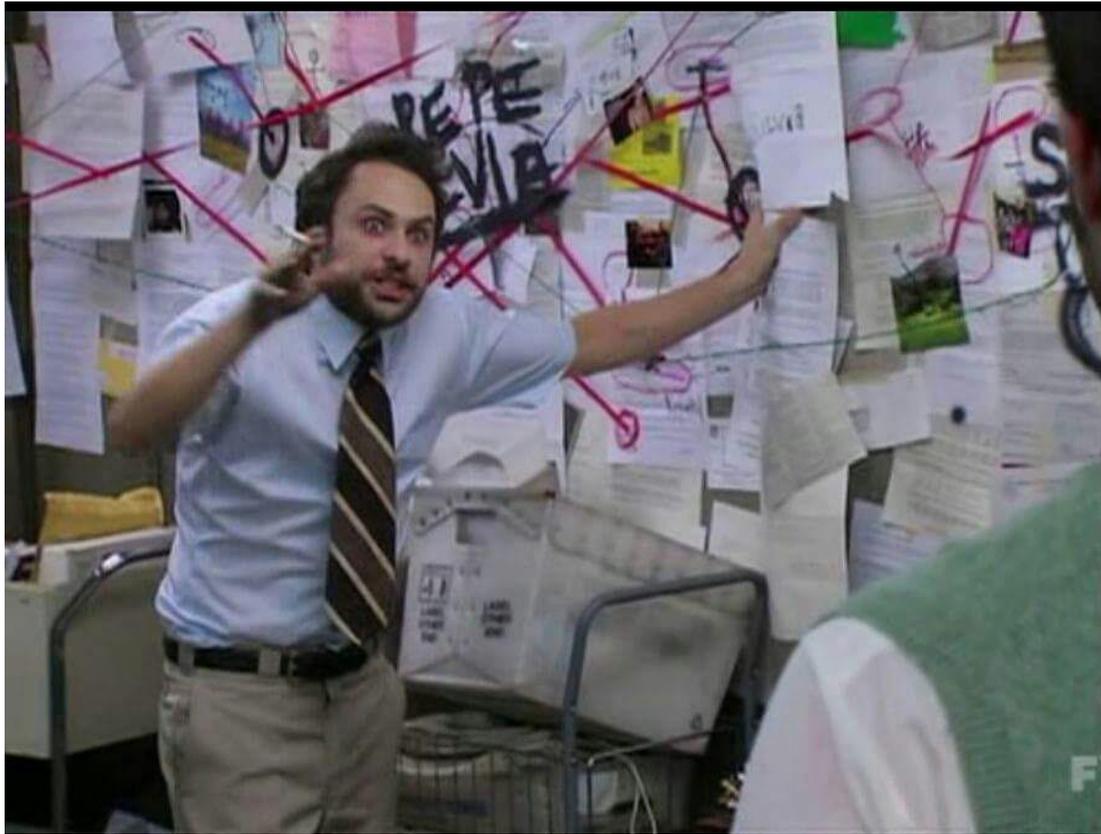


Delafloxacin

- Fluoroquinolones

# Spectre d'activité déterminé par les substrats





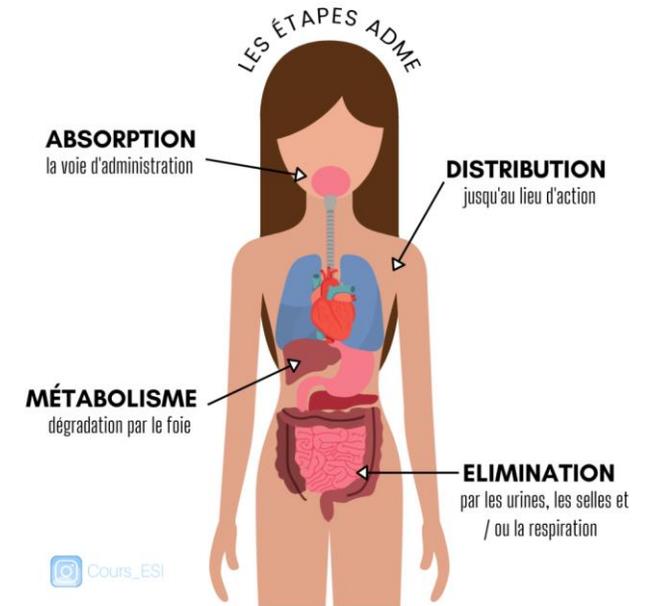
## Paramètres pharmacocinétiques & pharmacodynamiques

# Paramètres pharmacocinétiques

## • Absorption

- Duodénale et jéjunale
- Pas de recommandations vis-à-vis du repas
  - (ralentit le délai du pic sans diminuer la concentration)
  - ~~Préférer~~ ne pas prendre avec un laitage

Molécule	Biodisponibilité	Temps de ½ vie
Ciprofloxacine	60-80%	3-5h
Ofloxacine	85-95%	5-7h
Lévofloxacine	>90%	6-8h
Moxifloxacine	90%	>10h
Delafloxacine	60-70%	10-14h



Fluoroquinolones	Posologie standard
<b>Ciprofloxacine</b>	0,5 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 12 h
<b>Délafloxacine</b>	0,45 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,3 g par voie iv toutes les 12 h
<b>Lévofloxacine</b>	0,5 g <i>per os</i> toutes les 24 h 0,5 g par voie iv toutes les 24 h
<b>Moxifloxacine</b>	0,4 g <i>per os</i> toutes les 24 h 0,4 g par voie iv toutes les 24 h
<b>Ofloxacine</b>	0,2 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,2 g par voie iv toutes les 12 h

# Paramètres pharmacocinétiques



## • Distribution

- Modérément liées aux protéines (30-50%)
- Faible poids
- Volume de distribution très important
- Distribution tissulaire :
  - Poumon, rein, sphère ORL, gynéco = facteur  $\geq 2$
  - Parenchyme prostatique – os spongieux = facteur  $\geq 2$
  - Macrophages et PNN = facteur 5 à  $\geq 20$

CID 1998;27 (July)

Pharmacodynamics of Fluoroquinolones

**Table 3.** Summary of the pharmacokinetics of fluoroquinolones.

Fluoroquinolone*	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC (mg/[L · h])	V <sub>d</sub> (L)	Percent renal excretion (time in h)
Norfloxacin	1.5	5.4	ND	17 (24)
Ciprofloxacin	1.5	5.8	348	29 (24)
Ofloxacin	4.0	29	102	73 (24)

FQ Posologie	Plasma ou sérum (ug/mL)	Poumon (ug/g)	Muqueuse bronchique (ug/mL)	Liquide broncho- alvéolaire (ug/mL)	Macrophage alvéolaire (ug/mL)	R = T/S	Réf
<b>Ciprofloxacin</b>							
200 mg IV x 2, 5j	1,39 ± 0,48		21,63 ± 5,63				Fabre D (12)
400 mg IV x 1, DU	C <sub>max</sub> : 2,37 ± 1,4 Crés : 0,13 ± 0,07	3,84 ± 2,5 0,67 ± 0,017				1,7 ± 0,54 7,1 ± 5,74	Mary C (13)
200 mg IV, DU	1,62 ± 0,79		3,94 ± 2,5				Wise R (14)
500 mg PO x 2, 4j	3,01 ± 1,67		4,4 ± 3,26				Honeybourne D (15)
250 mg PO DU	1,2 ± 0,6		1,9 ± 1,0	3,0 ± 2,8	13,4 ± 2,7		Wise R (16)
500 mg PO, DU	T <sub>2,5h</sub> : 2,33 ± 0,89			2,1 ± 0,9	5,4 ± 2,7		Schuller P (17)
<b>Ofloxacin</b>							
200 mgx2/j	T <sub>1 à 12h</sub> : 1 à 6,1		1,7 à 21				Davey PG (18)
400 mg DU 200 mg x 2	T <sub>1 à 6h</sub> : 3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4		11 à 4,5		0,53 (2h); 0,92 (4h)	Perea EJ (19)
<b>Lévofloxacin</b>							
1000 mg IV, 3j	T <sub>4h</sub> : 9,2 ± 2,7 T <sub>24h</sub> : 2 ± 0,4			22,8 ± 12,9 2,8 ± 1,0	76,3 ± 28,7 58,8 ± 44,3		Conte JE (20)
750 mg PO, 3 j	T <sub>4h</sub> : 8,0 ± 2,5 T <sub>24h</sub> : 2,24 ± 1,16			7,5 ± 3,0 1,24 ± 0,87	38,5 ± 43,7 9,03 ± 7,5		Nicoleau DP (21)
500 mg PO, DU	T <sub>4h</sub> : 4,1 T <sub>12-24h</sub> : 1,2			10,9 -	27,7 13,9		Andrews JM (22)
500 mg PO, 5 j	T <sub>4h</sub> : T <sub>24h</sub> :			15,2 ± 4,5 2,9 ± 1,7	28,5 ± 30,2 8,2 ± 6,1		Capitano B (23)
<b>Moxifloxacin</b>							
400 mg IV, 4j	C <sub>max</sub> : 4,9 (4,4-5,4) AUC <sub>inf</sub> : 27,2 (21,8-34)			3,1 (2,4-4) 24,2 (16,8-34,9)			Leone M (24)
400 mg PO, DU	C <sub>max</sub> : 2-5 Crés : 0,5		5,5 1,0	24,4 3,5	113,6 38,2		Nightingale (25)
400 mg PO, DU	T <sub>2h</sub> : 3,22 ± 1,25 T <sub>24h</sub> : 0,51 ± 1,19		5,36 ± 1,29 1,06 ± 1,19	20,7 ± 1,92 3,57 ± 1,58	56,7 ± 1,61 35,9 ± 1,71	1,67/6/78/18,6 2,07/70,4/6,95	Soman A (26)
400 mg PO, 5 j	T <sub>4h</sub> : 11,7 ± 11,9 T <sub>24</sub> : 5,7 ± 6,3				47,7 ± 47,6 32,8 ± 7,5		Capinato B (23)

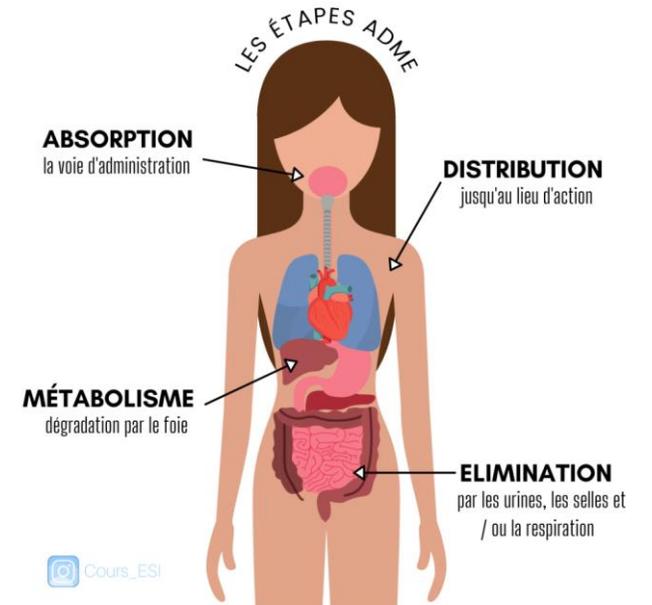
# Paramètres pharmacocinétiques

- **Métabolisme**

- Métabolisées par CYP 450, 1A2 et 3A4 (sauf Oflo et Lévo)
- Métabolites = inactifs

- **Élimination**

- **Élimination rénale principalement** : Ofloxacin et Lévofoxacin
- **Élimination hépatique & rénale** : Ciprofoxacin, Moxifloxacin et Delafloxacin



Adaptation posologique !



**ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ :**  
**GPR DEVIENT PAYANT**

# Paramètres pharmacodynamiques

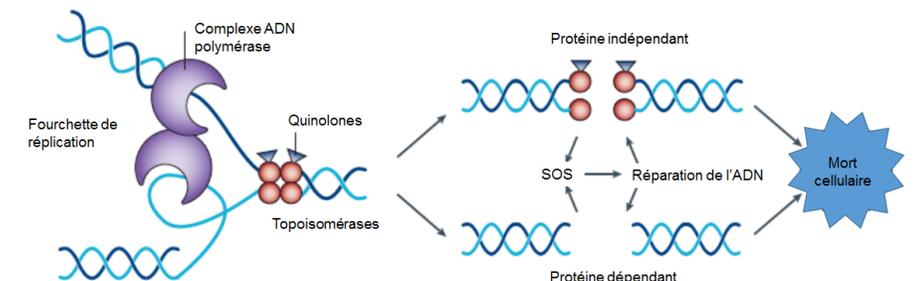
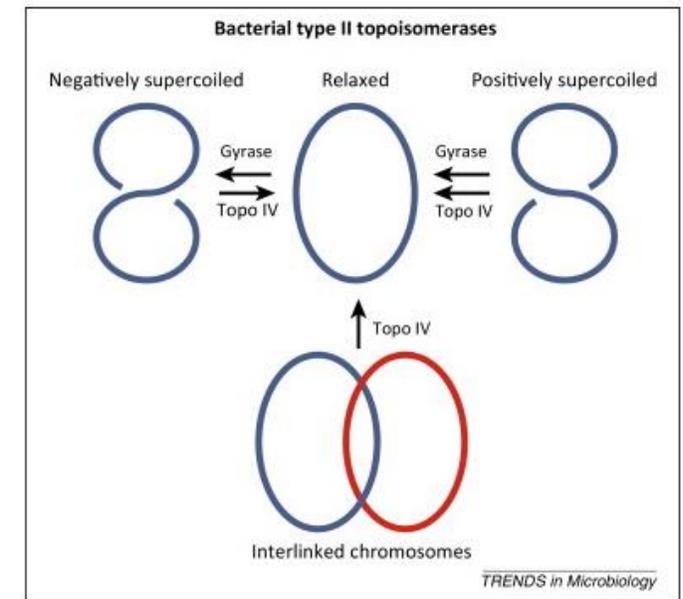
- **Inhibition de la réplication de l'ADN bactérien → mort cellulaire**
  - 1000 fois plus affine pour l'ADN bactérien que notre ADN

- **Cibles :**

- Topo-isomérase II = ADN gyrase → **Gram négatif**
  - Deux sous-unités = *GyrA* et *GyrB*
- Topo-isomérase IV → **Gram Positif**
  - Deux sous-unités = *ParC* et *ParE*

- **Pénétration dans la bactérie**

- Par des porines si hydrophile
- Par les lipides membranaires si lipophile



# Paramètres pharmacodynamiques

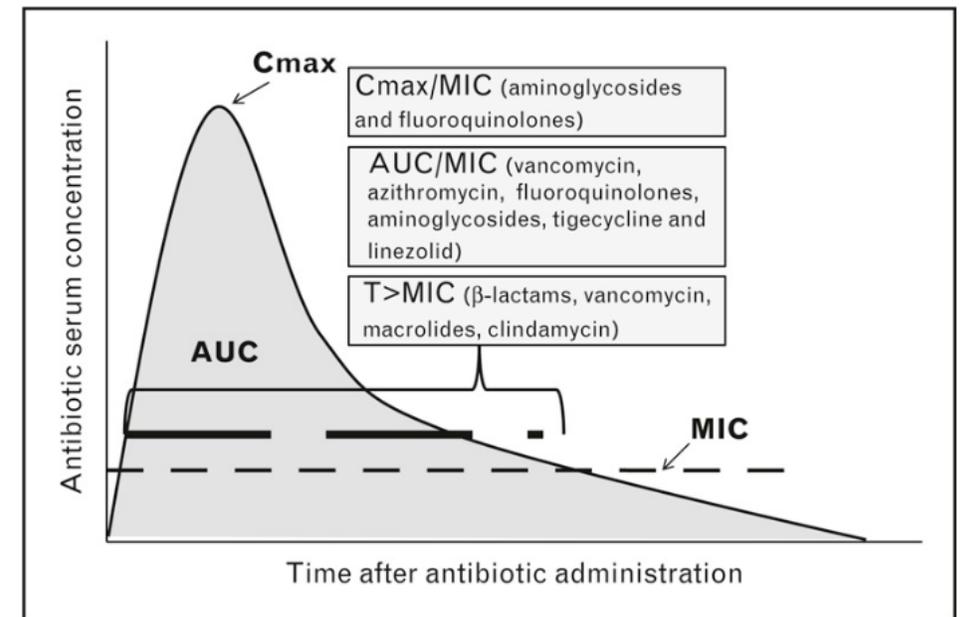
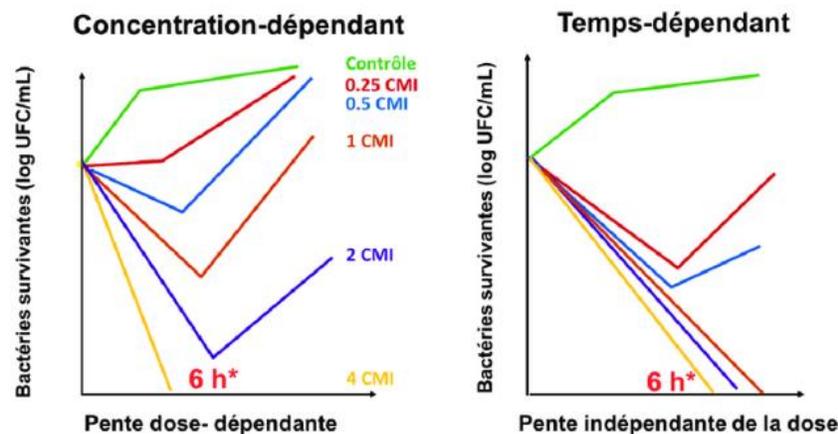
- **Bactéricides**

- CMB/CMI < 2



- **AUC dépendant et Concentration dépendant**

- Concentration dépendant pour BGN
- AUC dépendant pour Gram positifs



# Paramètres pharmacodynamiques

- **Effet post antibiotique ?**

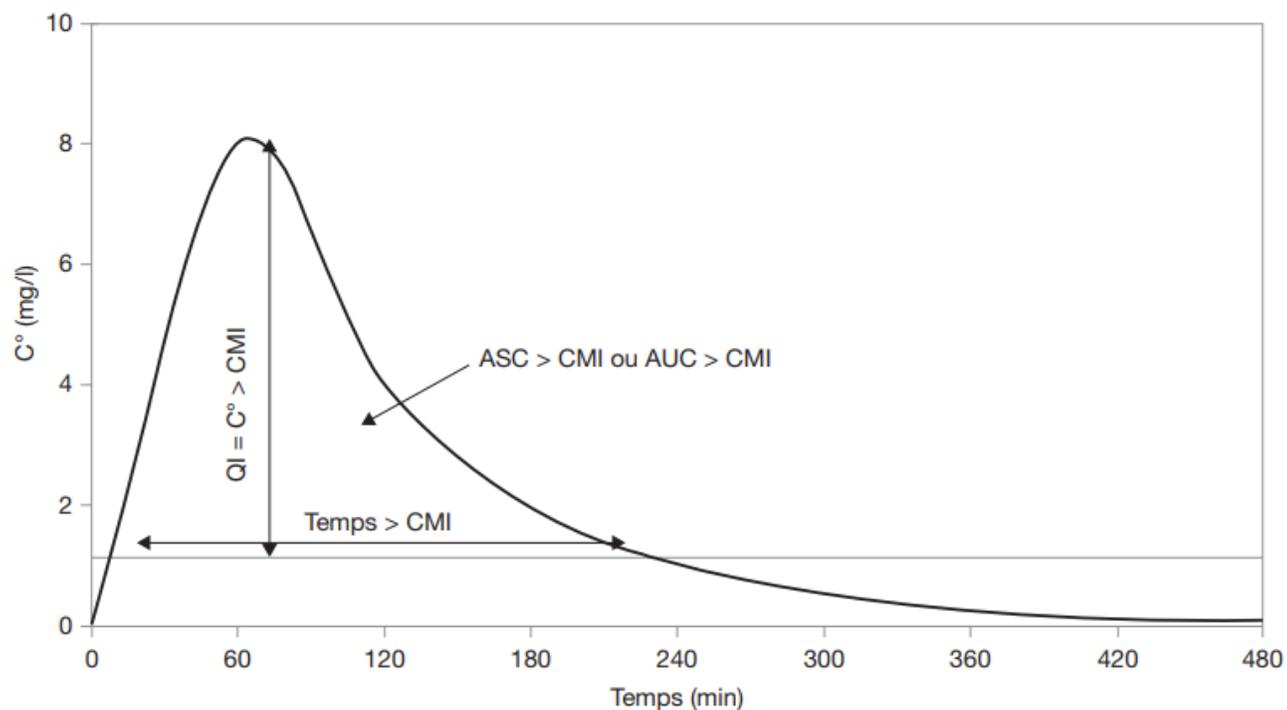
- Décrit *in vitro* pour une durée de 3-6h
  - Pour *Staphylococcus*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas*...

- *In vivo*

- Apparition de mutants résistants dans des PAVM traitées par Ciprofloxacine lorsque les concentrations sont infra-inhibitrices dans > 20% du temps (*cf dans 3 diapos*)

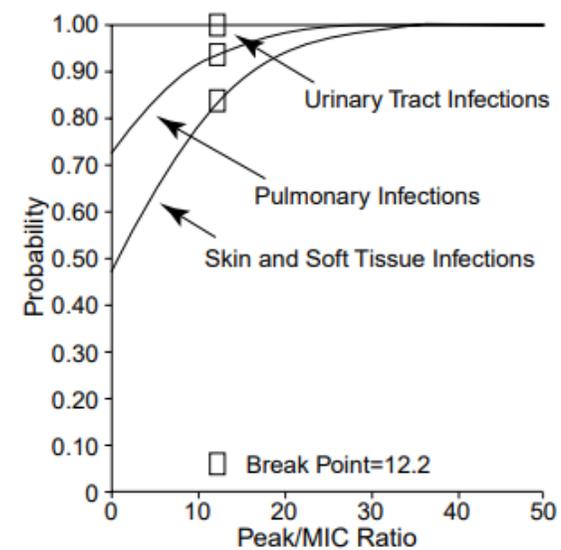


# PK/PD



*Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques. Cohen 2017*

- **QI = quotient inhibiteur =  $C_{max}/CMI$** 
  - Efficacité maximale si  $\geq 8 - 12$



*Pharmacodynamics of Levofloxacin. Preston 1998*

# PK/PD

VOL. 37, 1993

TABLE 2. AUC versus percentage of clinical and microbiologic cures

AUC range	Total no. of patients	Result for the following cure:			
		Clinical		Microbiologic	
		No. of patients	%	No. of patients	%
0-62.5	9	4	44	2	22
62.5-125	10	4	40	3	30
125-250	16	14	88	13	81
250-500	7	5	71	6	86
500-5,541	22	17	77	18	82

1078 FORREST ET AL.

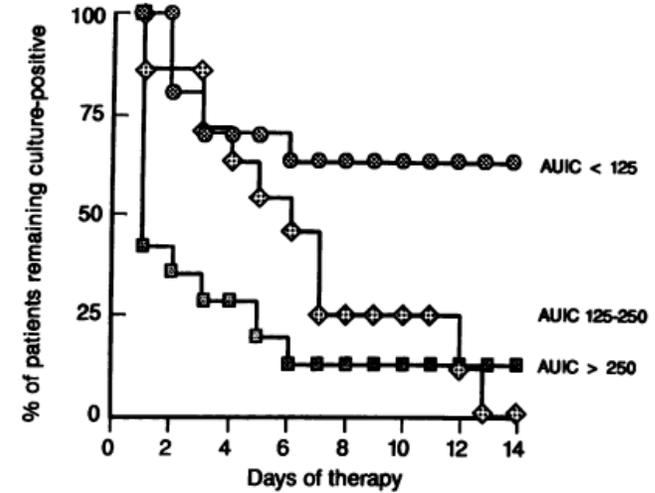
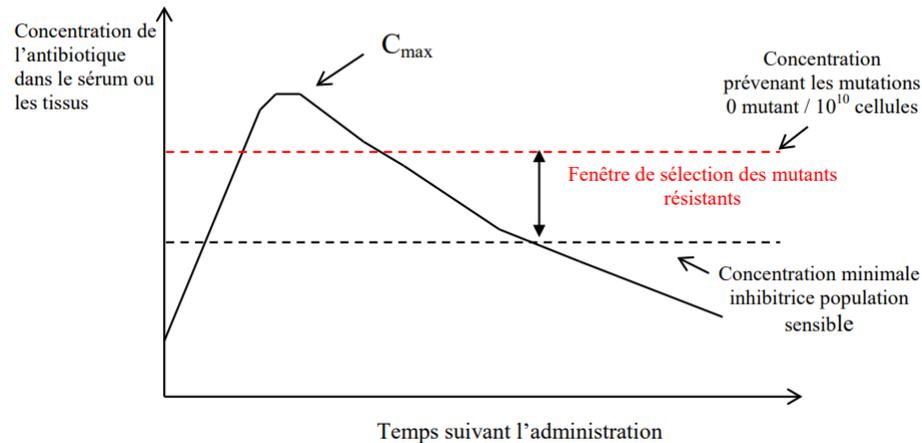


FIG. 5. Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUC illustrated by a time-to-event (survival) plot. Shown is the day of therapy versus the percent patients remaining culture positive on that day. The three AUC groups differed significantly ( $P < 0.005$ ).

Rôle aussi de l'AUC<sub>24h</sub>/CMI

# PK/PD

Figur 1. Window selection of resistant mutants in a bacterial population between MIC and MPC (adapté de Drlica K, Clin Infect Dis 2007 ;44 :681-8) [40]



- **CPM** = concentration d'antibiotique pour laquelle aucun mutant n'apparaît pour une souche donnée en présence d'un inoculum bactérien élevé ( $10^{10}$ )
- **Nécessité de maintenir la [Lévofoxacine] > CPM pendant plus de 20% de l'intervalle entre deux administrations**
- Variation de la CPM en fonction du couple ATB/espèce bactérienne

**Table 2. Correlation of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters with selection of resistance.**

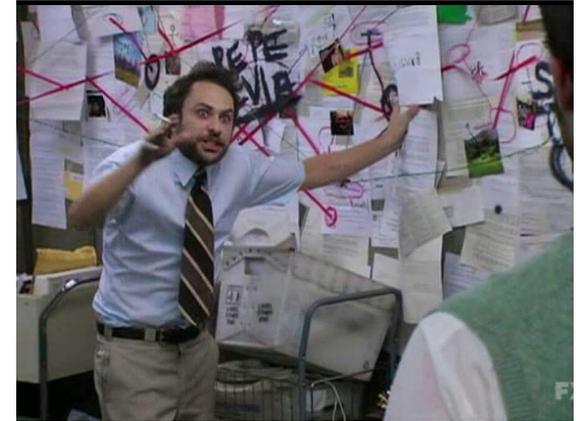
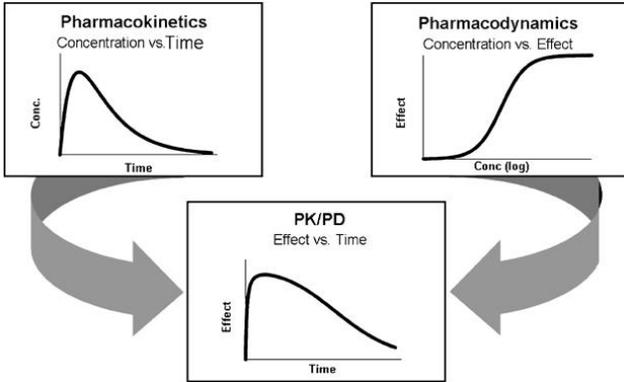
PK/PD index, value <sup>a</sup>	Fraction of rabbits with resistant bacteria	<i>P</i> <sup>b</sup>
<b>AUC<sub>24</sub>/MIC</b>		
>150 h	0/7	NA
20–150 h	11/12	.009
<20 h	1/6	.667
<b>Time above the MPC</b>		
>20%	0/8	NA
<20%	12/17	.049

Cui J. The mutant selection window in rabbits infected with *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2006

# Conclusion PK/PD

**Bactéricide**

**Concentration et AUC dépendant**



**Biodisponibilité excellente → pas d'IV (hors situation particulière)**

**Diffusion excellente (os, SNC, prostate, poumons, PNN...)**

**Possible émergence de résistance par pression de sélection**



Spectre d'activité

# Spectre

- Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération
  - Acide nalidixique → entérobactéries (uniquement infections urinaires)
- Fluoroquinolones 2<sup>ème</sup> génération
  - + *Staphylococcus aureus* et SCON (pas pour l'Ofloxacin)
  - + *Pseudomonas aeruginosa* (Ciprofloxacine)
  - + Intracellulaires
- Fluoroquinolones 3<sup>ème</sup> génération
  - + *Streptococcus pneumoniae* (Lévofloxacine)
  - + Anaérobies (Moxifloxacine - Delafloxacine)
  - + *Mycobacterium* complexe *tuberculosis* et certaines MAC

	Ofloxacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Moxifloxacine	Delafloxacine
<b>Enterobacterales</b>	X	X	X	X	X
<b>Pseudomonas</b>		X	X	R	X
<b>Haemophilus</b>	X	X	X	X	X
<b>Neisseria</b>		X	X		X
<b>Moraxella</b>	X	X	X	X	X
<b>Stenotrophomas maltophilia</b>			X		?
<b>Staphylococcus</b>		X	X	X	X
<b>Enterococcus</b>			X	X	X
<b>Streptococcus</b>			X	X	X
<b>Corynebacterium</b>				X	X
<b>Bacillus</b>		X	X	X	X
<b>Anaérobies</b>				X	X

Gram positif

Gram négatif

- *Mycoplasma spp*
- *Chlamydia spp*
- *Legionella spp*
- *Coxiella burnetii*
  
- *Mycobacterium complexe tuberculosis*
- MAC

- *Helicobacter pylori*
- *Brucella spp*
- *Pasteurella spp*
- *Francisella tularensis*
- *Campylobacter spp*
- *Kingella spp*
- *Aeromonas spp*
- *Vibrio spp*



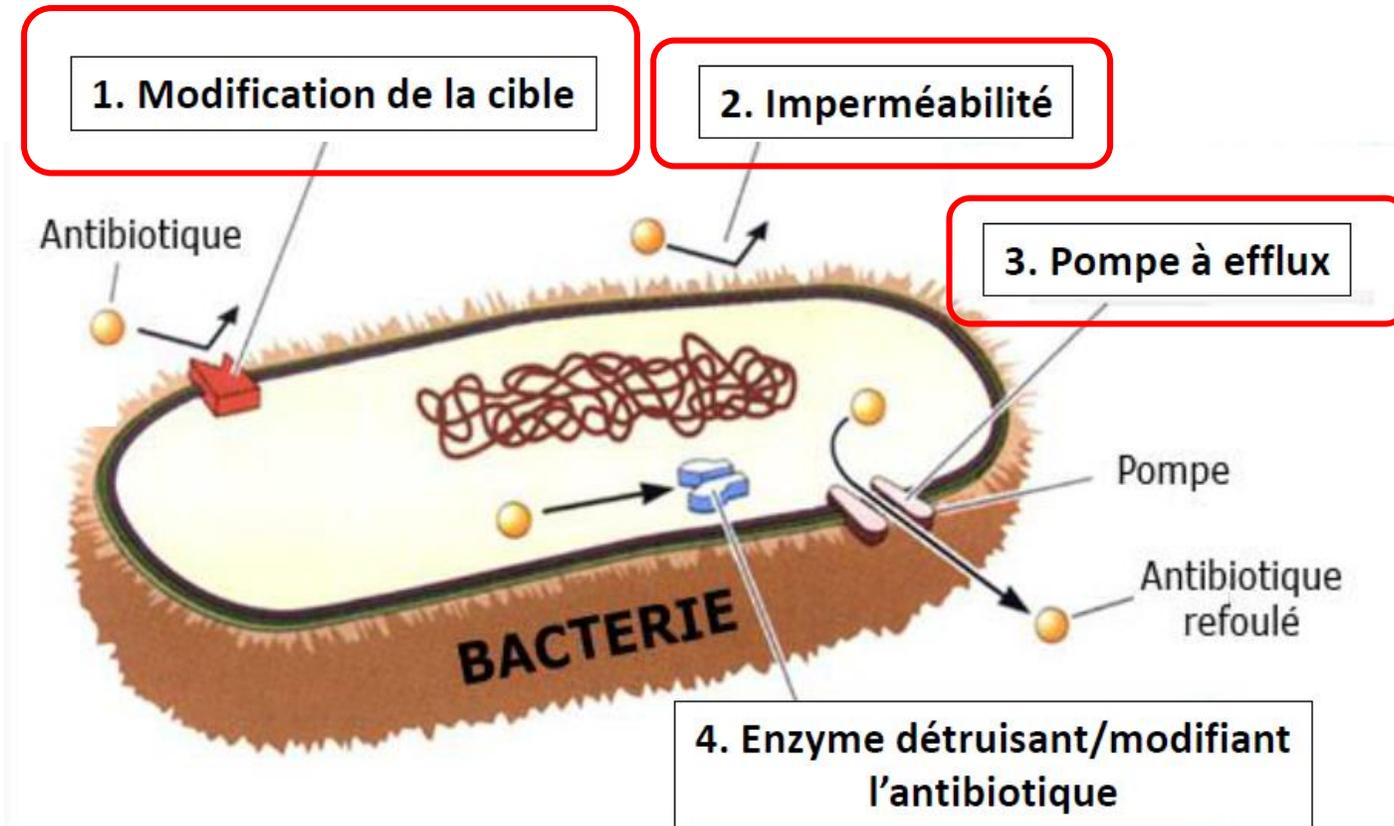
## Hors spectre

- *Listeria monocytogenes*
- *Nocardia spp*
- *Pseudomonas aeruginosa* (Moxifloxacin)
- *Burkholderia cepacia* (Ciprofloxacin)
- Certains anaérobies

# Mécanismes de résistance



# Mécanismes de résistance



# Mécanismes de résistance

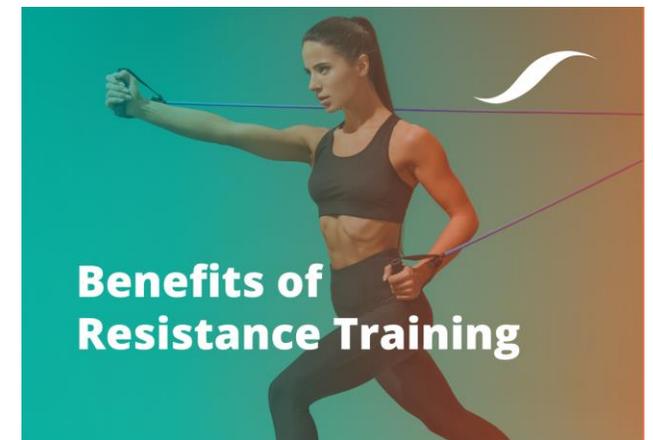
- Modification de la cible (+++)

- **Mutation acquise d'origine chromosomique** (*Rarement plasmidique*)

- Mutation GyrA et ParC
    - Mutation GyrB et ParE

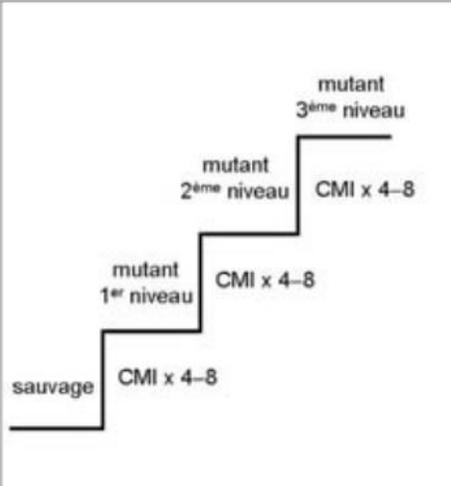
- Taux de mutation :

- Variable selon la molécule (FQ :  $10^9$  à  $10^{11}$ )
  - Risque élevée chez *P. aeruginosa* et *S. aureus* (faible chez les *Enterobacterales*)
  - Risque majoré si :
    - Fort inoculum
    - Corps étranger
    - Sous-dosage



# Mécanismes de résistance

Figure 2 – Principe de la sélection par étapes de mutants résistants aux quinolones.

	Bactéries	CMI, µg/mL	
		Ciprofloxacine	Ofloxacine
	<i>S. aureus</i>		
	sauvage	0,25	0,12
	mutant de 1er niveau	2,0	1,0
	mutant multiple	> 128	32
	<i>E. coli</i>		
	sauvage	0,002	0,03
	mutant de 1er niveau	0,015	0,25
	mutant multiple	8,0	16,0

Inspiré de [9].

Tableau I – Phénotypes simplifiés de résistance aux quinolones chez les entérobactéries.

NAL	NOR	CIP	Mécanisme probable
S	S	S	Sauvage
I	S	S	Réduction d'accumulation
R	S	S	1 mutation <i>gyrA</i>
R	I	S	1 mutation <i>gyrA</i>
R	R	S	1 mutation <i>gyrA</i> + 1 mutation <i>parC</i>
R	R	I	2 mutations <i>gyrA</i> + 1 mutation <i>parC</i>
R	R	R	2 mutations <i>gyrA</i> + 1 mutation <i>parC</i> (+/- perméabilité)
I	S	S	Résistance plasmidique

Inspiré de [10].

**NAL** : acide nalidixique, **NOR** : norfloxacine, **CIP** : ciprofloxacine.

# Mécanismes de résistance

- **Imperméabilité**

- *Enterobacterales* et *Pseudomonas*
- Résistance croisée à plusieurs antibiotiques

- **Efflux**

- *P. aeruginosa*, *Enterobacterales*, *S. aureus*
- Résistance de bas niveau

- *Plasmide* : *Efflux*, *Acétylation*,...



Systèmes d'efflux	Principaux antibiotiques substrats
MexAB-OprM	$\beta$ -lactamines, fluoroquinolones, triméthoprime, chloramphenicol, tétracycline, novobiocine, érythromycine, sulfamides, acide fusidique, tigécycline...
MexXY/OprM	aminoglycosides, fluoroquinolones, céfépime, cefpirome, tétracycline, erythromycine, tigécycline...
MexCD-OprJ	tétracycline, tigécycline, fluoroquinolones, érythromycine, chloramphenicol, céfépime, ceftazidime, cefpirome, triméthoprime...
MexEF-OprN	fluoroquinolones, tétracycline, chloramphenicol, triméthoprime, érythromycine...
MexJK/OprM (OprH)	tétracyclines, erythromycine...
MexGHI-OpmD	fluoroquinolones, tétracycline...
MexMN/OprM	fluoroquinolones, chloramphénicol, tétracycline, érythromycine...
MexPQ-OmpE	fluoroquinolones, chloramphénicol, tétracycline, érythromycine
MuxABC-OpmB	aztréonam, tétracycline, érythromycine, novobiocine...
MexVW/OprM	fluoroquinolones, chloramphénicol, tétracycline, érythromycine...

# Mécanismes de résistance

## Depuis le CASFM 2021 :

- Pour les *Enterobacterales* (hors *Salmonella*)
  - Ciprofloxacine-R = R-FQ (sauf Délafloxacine)
  - L'acide nalidixique peut servir de dépistage de bas niveau de résistance aux FQ
    - Commentaire : « présence d'un bas niveau de résistance aux FQ et risque de sélection de mutants résistants »



Med Intensiva. 2022;46:392-402

## • *Staphylococcus*

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		<p><b>1/C.</b> La suppression des concentrations et des diamètres critiques de l'ofloxacine est liée à l'efficacité inférieure de l'ofloxacine pour le traitement des infections systémiques, comparativement à celle des autres fluoroquinolones.</p> <p><b>A.</b> Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 17 mm), les souches peuvent être catégorisées sensibles à la moxifloxacine et à la délafloxacine, et « sensibles à forte posologie » à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement, et si une ou plusieurs fluoroquinolones sont rendues « sensibles » ou « sensibles à forte posologie » il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants et d'échec clinique.</p> <p>Une souche résistante à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine doit être répondue résistante à toutes les fluoroquinolones (à l'exception de la délafloxacine dont il faut tester la sensibilité si nécessaire).</p> <p><b>B.</b> La méthode par diffusion n'a pas encore été développée pour cette molécule : déterminer la CMI.</p>
Ciprofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	21 <sup>A</sup>		
Ciprofloxacine, <i>S. non-aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Délafloxacine, <i>S. aureus</i>	0,016	0,016			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Délafloxacine (infections de la peau et des tissus mous), <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Lévofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		
Lévofloxacine, <i>S. non-aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Moxifloxacine, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		
Moxifloxacine, <i>S. non-aureus</i>	0,25	0,25		5	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>		
Ofloxacine	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>		

# Mécanismes de résistance

## CASFM 2024 :

- Pour *Salmonella* : risque d'échec à la Ciprofloxacine lors d'atteinte systémique, même en l'absence de résistance détectée

Acide nalidixique (dépistage) <sup>1</sup>	16	16		30	14 <sup>A</sup>	14 <sup>A</sup>		1/A. L'acide nalidixique ou la péfloxacine peuvent être utilisés pour détecter les bas niveaux de résistance aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est positif (acide nalidixique : diamètre < 14 mm ou CMI > 16 mg/L ; ou péfloxacine : diamètre < 24 mm) et que les autres fluoroquinolones testées sont catégorisées « sensibles à posologie standard », il n'y a pas lieu de modifier leur catégorisation clinique, mais le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire indiquant la présence d'un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones et le risque de sélection de mutants résistants. B. Afin d'exclure tout mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en cas de méningite, déterminer la CMI de la ciprofloxacine. C. Pour la délafloxacine, déterminer la CMI.
Péfloxacin (dépistage) <sup>1</sup>	NA	NA		5	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Ciprofloxacine	0,25	0,5	0,5	5	25	22	22-24	
Ciprofloxacine (méningites)	0,125	0,125			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Délafloxacine, <i>E. coli</i>	0,125	0,125			Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>		
Lévofloxacine	0,5	1		5	23	19		
Moxifloxacine, <i>Enterobacterales</i> , sauf <i>Morganellaceae</i> et <i>Serratia</i> spp.	0,25	0,25		5	22	22		
Ofloxacine	0,25	0,5		5	24	22		

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Ciprofloxacine, <i>Salmonella</i> spp. <sup>1</sup>	0.06	0.06			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
Ciprofloxacine (indications other than meningitis)	0.25	0.5	0.5	5	25	22	22-24	
Ciprofloxacine (meningitis) <sup>2</sup>	0.125	0.125			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		1. There is clinical evidence for ciprofloxacine to indicate a poor response in systemic infections caused by <i>Salmonella</i> spp. with any detectable fluoroquinolone resistance mechanisms. The available data relate mainly to <i>Salmonella</i> Typhi but there are also case reports of poor response with other <i>Salmonella</i> species. 2/B. In meningitis, where all fluoroquinolone resistance mechanisms must be excluded, either perform an MIC test, or infer susceptibility from the pefloxacin 5 µg screening test.
Péfloxacin (screen only)	NA	NA		5	24 <sup>A,B,C</sup>	24 <sup>A,B,C</sup>		
Délafloxacine, <i>E. coli</i>	0.125	0.125			Note <sup>D</sup>	Note <sup>D</sup>		3. Fluoroquinolone breakpoints are available for other agents.
Lévofloxacine	0.5	1		5	23	19		A. Tests with a ciprofloxacine 5 µg disk will not reliably exclude all fluoroquinolone resistance mechanisms in <i>Salmonella</i> spp. Perform an MIC test, or infer susceptibility from the pefloxacin 5 µg screening test. C. The pefloxacin screening test can also be used to detect fluoroquinolone resistance mechanisms in other <i>Enterobacterales</i> such as <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> and <i>Shigella</i> spp. D. A disk diffusion test awaits action from the responsible pharmaceutical company.
Moxifloxacine, <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. and <i>Serratia</i> spp. <sup>3</sup>	0.25	0.25		5	22	22		
Nalidixic acid (screen only)	NA	NA			NA	NA		
Norfloxacine (uncomplicated UTI only)	0.5	0.5		10	24	24		
Ofloxacine	0.25	0.5		5	24	22		

# Quel type de SURMULOT es-tu ?



**SURMULOT**



**PAS UN  
SURMULOT**



**SOUSSURMULOT**



**MULOT  
ORIGINEL**



**SURMULOT  
MUSQUÉ**



**SURMULOT  
MASQUÉ**



**SUPERMULOT  
(RAGONDINGUE)**



**AQUAMULOT**



**MEGAMULOT  
DES MONTAGNES**



**TURBOMULOT**



**MINIMULOT**



Effets  
indésirables

# Effets indésirables



- **Sélection de résistances**
- **Tendinopathies**
- Digestif :
  - Troubles digestifs mineurs
  - **Colite à *C. difficile***
  - Hypoglycémiant (surtout si associé aux traitements antidiabétiques)
- SNC & SNP :
  - Neuropathie périphérique
  - **Diminution du seuil épiléptogène, convulsion**
  - Anxiété, agitation, insomnie, cauchemars, vertiges, altération de l'humeur, tremblements, ...
- Dermatologie :
  - Réaction d'hypersensibilité
  - Réaction de phototoxicité
- Cardiaque:
  - Allongement du QT (**Moxifloxacine +++**)
  - **Anévrisme et dissection aortique**
- Hépatotoxicité
- Néphrotoxicité
- Hématotoxicité :
  - Anémie hémolytique (G6PD) ; neutropénie, thrombopénie

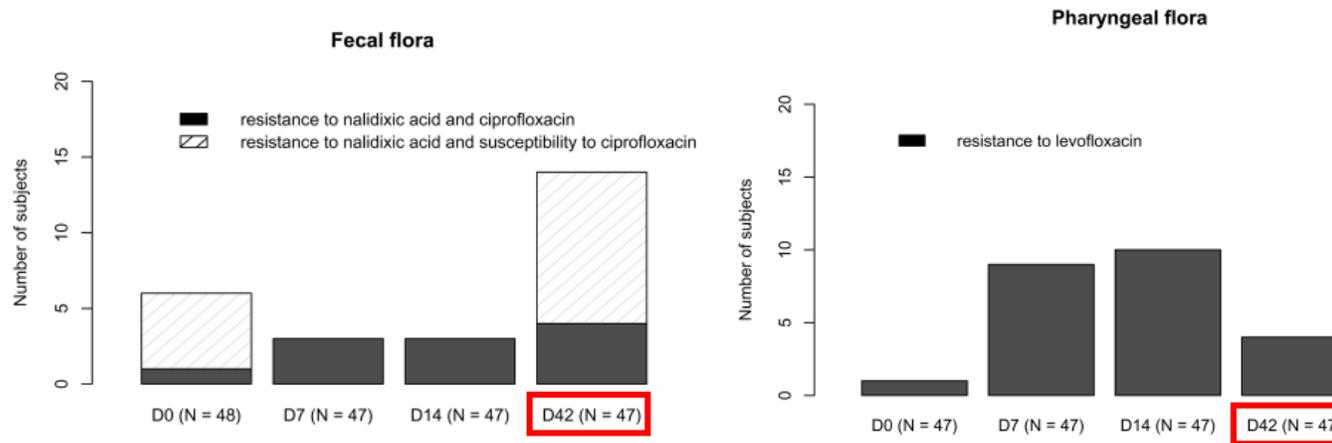
# Développement de résistance



**Table 2.** Incidence rates (95% CI) of the emergence of resistance to quinolones at the end of the study among patients initially not carrying FQ resistance (T2 for FQ-treated patients and T0 for the reference group)

Bacteria	Antibiotic	FQ-treated group, n (%; 95% CI)	Reference group, n (%; 95% CI)	P
<b>E. coli</b>	NAL	63/319 (19.8; 15.4–24.1)	4/71 (5.6; 0.3–11.0)	<b>&lt;0.01</b>
	CIP	46/336 (13.7; 10.0–17.4)	4/84 (4.8; 0.2–9.3)	<b>0.02</b>
CoNS	CIP	110/213 (51.6; 44.9–58.4)	23/65 (35.4; 23.8–47.0)	<b>0.02</b>
<b>S. aureus</b>	CIP	50/336 (14.9; 11.1–18.7)	5/91 (5.5; 0.8–10.2)	<b>0.02</b>
α-Haemolytic streptococci	LVX	53/290 (18.3; 13.8–22.7)	15/70 (21.4; 11.8–31.0)	0.55

*Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone  
V de Lastours 2014*



*Ciprofloxacin Dosage and Emergence of Resistance in Human Commensal Bacteria. Fantin 2014*

# Résistance et microbiote

- FdR *C. difficile*

**Table 3. Adjusted hazard ratios of developing Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD), according to the duration of use of each class of antibiotics.**

Antibiotic class	Adjusted hazards ratio (95% CI), <sup>a</sup> by duration of therapy		
	1–3 days	4–6 days	≥7 days
Fluoroquinolones	2.42 (1.62–3.62)	2.99 (2.06–4.35)	4.33 (3.21–5.84)
First-generation cephalosporins	1.07 (0.66–1.75)	2.61 (1.28–5.31)	3.14 (1.98–4.98)
Cefuroxime and oral second-generation cephalosporins	1.20 (0.73–1.98)	1.80 (1.17–2.76)	1.80 (1.20–2.69)
Cefoxitin	3.41 (2.07–5.60)	2.58 (0.36–18.63)	2.14 (0.29–15.54)
Third-generation cephalosporins	1.41 (0.94–2.10)	1.53 (0.93–2.53)	1.75 (1.08–2.83)
Macrolides	1.38 (0.80–2.40)	1.62 (0.88–2.97)	2.09 (1.12–3.90)
Clindamycin	1.15 (0.47–2.83)	2.35 (0.86–6.43)	2.38 (1.15–4.93)
Intravenous β-lactam/β-lactamase inhibitors	1.75 (0.96–3.18)	1.98 (1.13–3.50)	1.82 (1.15–2.88)

<sup>a</sup> Adjusted for the independent correlates of CDAD shown in table 2.

Pepin et al. CID 2015

- FdR BLSE

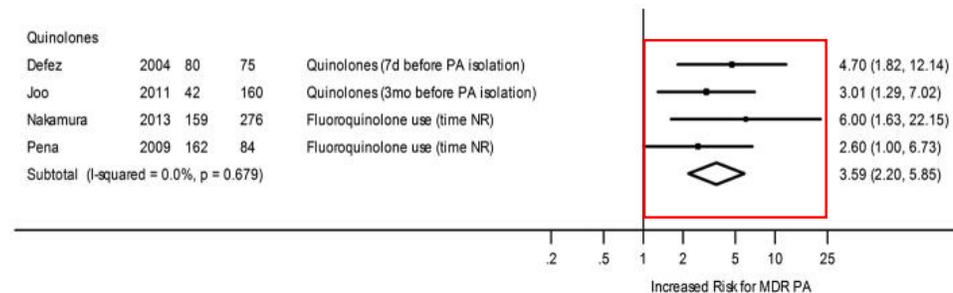
**Table 2**  
Multivariate analysis of risk factors in regards to contracting infections caused by ESBL-producing *E coli* in Aleppo, Syria

Variables	ESBL-producing <i>E coli</i> (n = 55), n (%)	Non-ESBL-producing <i>E coli</i> (n = 49), n (%)	OR	95% CI	P value
Sex (male)	19 (57.6)	14 (42.4)	1.75	0.76–4	.186
Sex (female)	31 (43.66)	40 (56.33)			
Age >52 yr	27 (77.14)	8 (22.85)	4.9	2–12.4	<.01*
Hospitalized	35 (79.54)	9 (20.45)	7.8	3.1–19.3	<.01*
Nonhospitalized	20 (33.33)	40 (66.66)			
Urinary catheter	17 (94.44)	1 (5.55)	21.5	2.7–168.7	<.01*
Previous exposure to third-generation cephalosporins	22 (73.33)	8 (26.66)	3.4	1.3–8.7	<.01*
Previous exposure to quinolones	17 (73.9)	6 (26)	3.2	1.14–8.9	.032*

CI, confidence interval; OR, odds ratio.  
\*Indicates significance.

Al Assil et al. AJoIC 2013

- FdR *P. aeruginosa* MDR

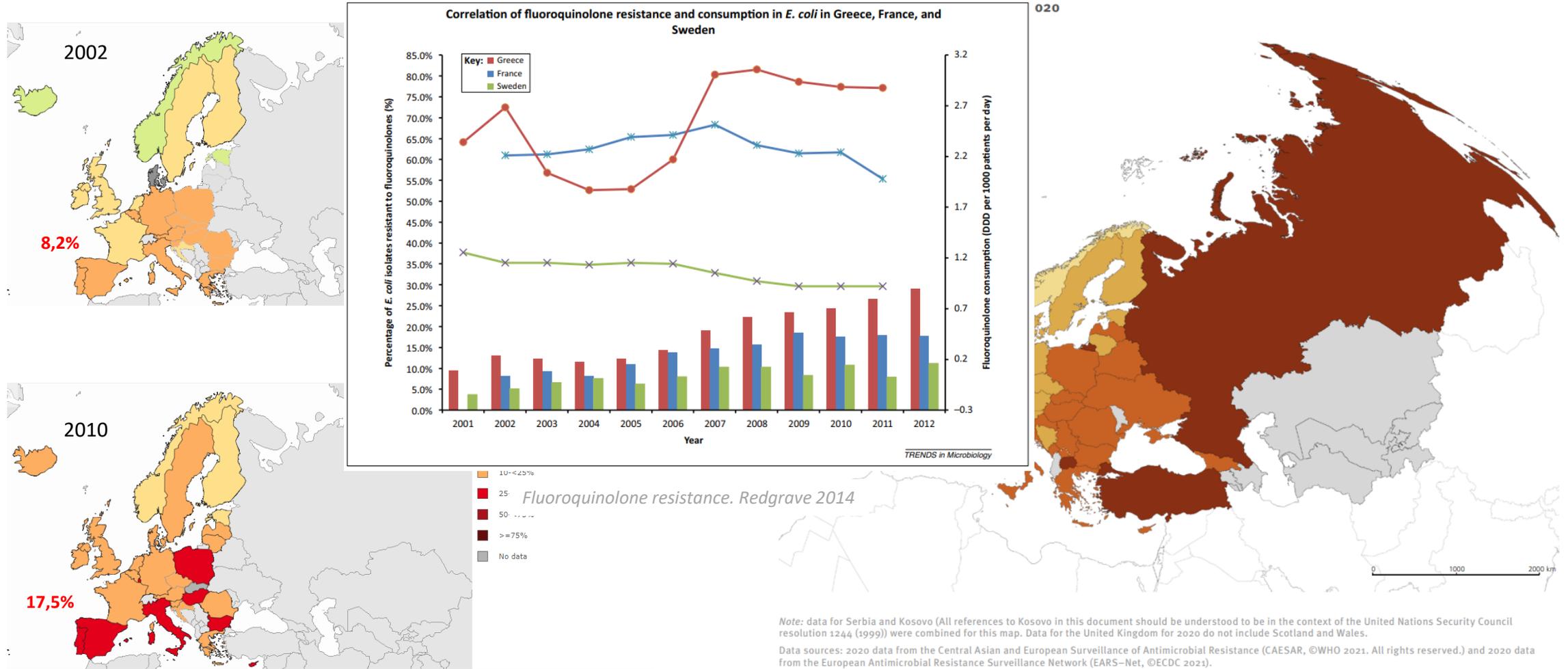


Raman et al. ARIC 2018

**Fig. 2** Forest plot of risk factors for MDR versus non-MDR *P. aeruginosa* acquisition. CI = Confidence Interval; ICU = Intensive Care Unit; NR = Not Reported; OR = Odds Ratio; PA = *P. aeruginosa*

# Résistance actuellement

Fig. 1 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin), by



Note: data for Serbia and Kosovo (All references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2020 do not include Scotland and Wales.  
 Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).  
 Map production: ©WHO.

# Résistance en France



COMMUNIQUÉ OFFICIEL

**Tableau II** : Fréquence des résistances acquises aux FQ parmi les espèces naturellement sensibles (Sources : rapports d'activités de l'ONERBA, données InVs et données des CNR gonocoque, *Campylobacter*, *Haemophilus* et pneumocoques).

Table II : Frequency of acquired resistance to FQ among the naturally sensitive species (Sources : annual reports of ONERBA, InVs data, and CNR data for gonorrhea, *Campylobacter*, *Haemophilus* and pneumococci).

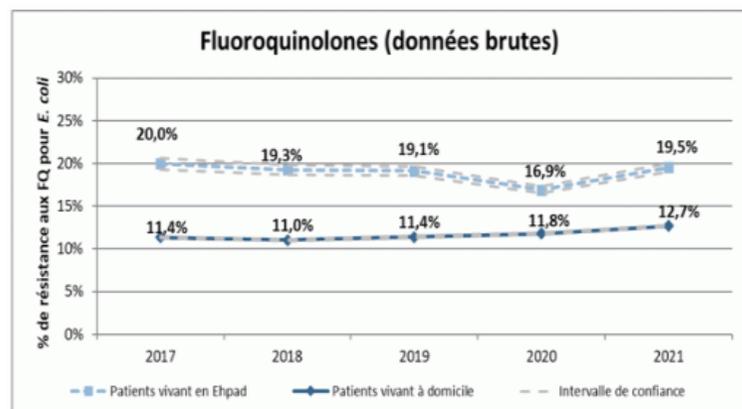
Espèces	Fréquence des résistances acquises < 10%	Fréquence des résistances acquises > 10%
<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i> sensible à la méticilline : 5% <i>S. aureus</i> communautaire résistant à la méticilline : < 5%	<i>S. aureus</i> nosocomial résistant à la méticilline* : 90%
<i>Streptococcus</i>	+ (ND)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 3% (0,5% en 2011)	
Entérobactéries*		> 10% <i>E. coli</i> : 18% des souches isolées dans les infections invasives
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 0,1%	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *		38%
<i>Neisseria meningitidis</i>	+ (ND)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Résistance naturelle	30-40%
<i>Acinetobacter baumannii</i> *		40-60%
<i>Campylobacter jejuni</i> *		42%
<i>Campylobacter coli</i> *		71%
<i>Legionella pneumophila</i>	+ (ND)	
Mycoplasmes, <i>Chlamydomphila</i>	+ (ND)	
Bactéries anaérobies	+ (ND)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+ (ND)	

\* Espèces ou groupe de souches pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème en 2011 (> 10% de résistance acquise)

ND : données chiffrées non déterminées, mais résistance rare.

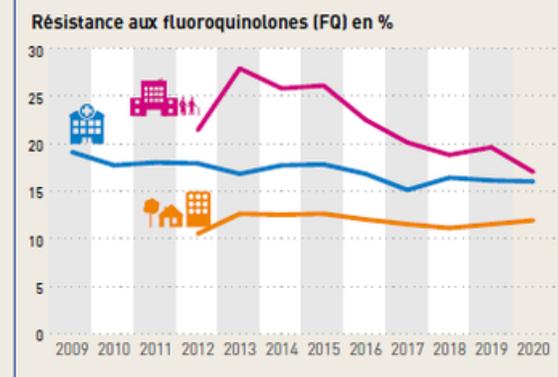
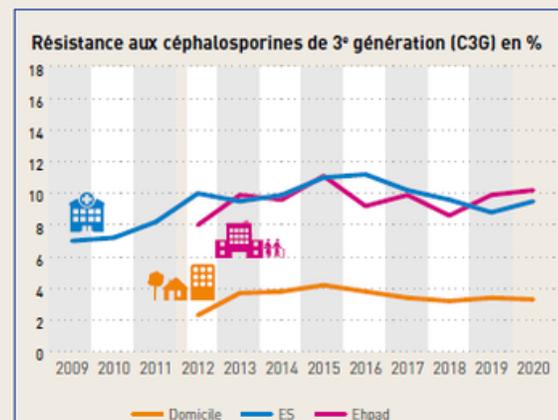
# Résistance en France

Evolution entre 2017 et 2021 de la proportion de résistance aux fluoroquinolones chez E. coli isolées d'un prélèvement urinaire chez les patients vivant à domicile et en Ehpad, France, Mission Primo



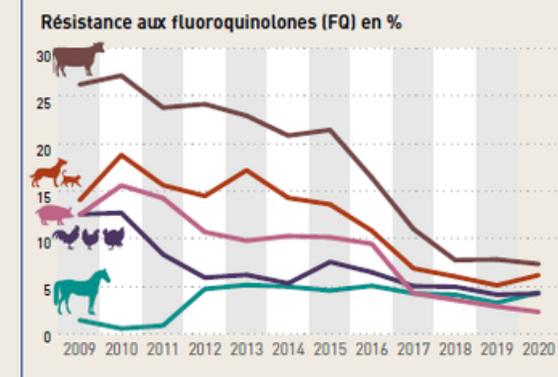
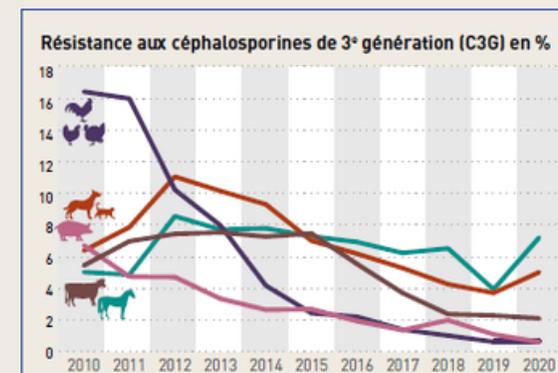
## ÉVOLUTION SUR 10 ANS DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ E. COLI EN SANTÉ HUMAINE ET ANIMALE

### Chez l'humain



Source : Missions nationales Primo et Spares via RéPias / Santé publique France

### Chez l'animal



Source : Résapath via Anses

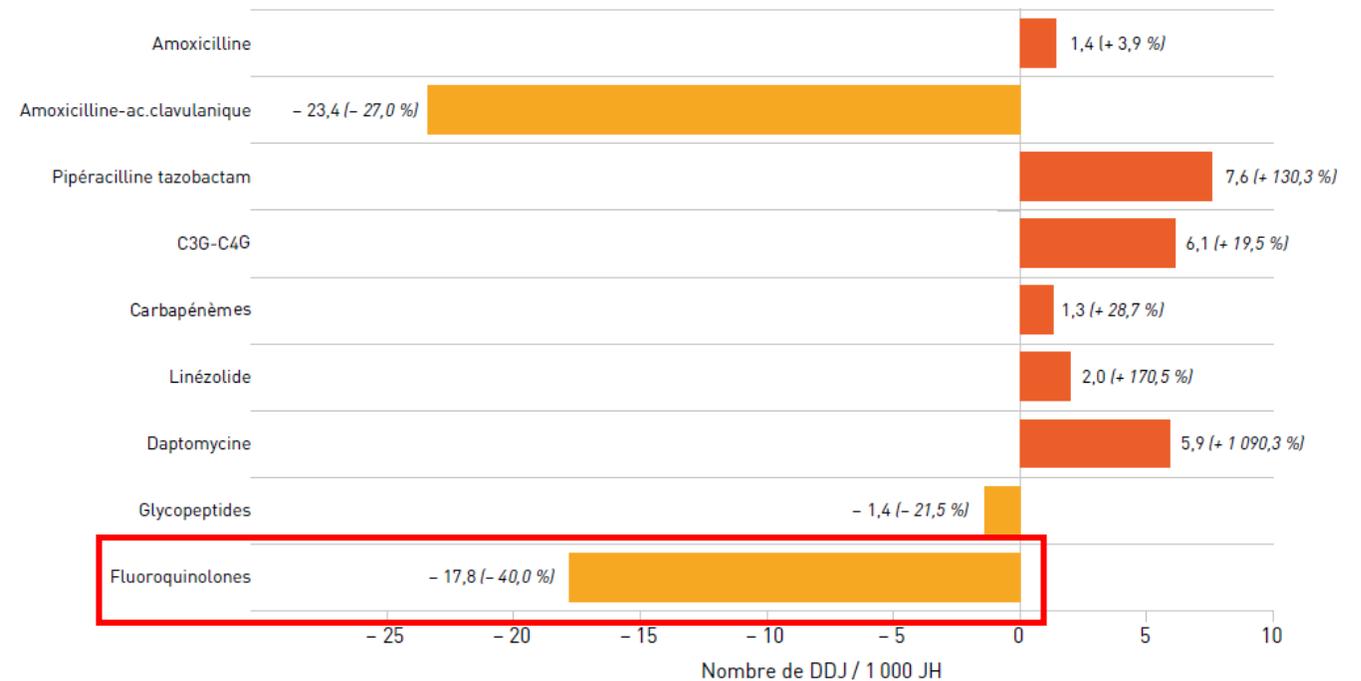
# Tout n'est pas si mauvais

Prescriptions d'antibiotiques de 2011 à 2021



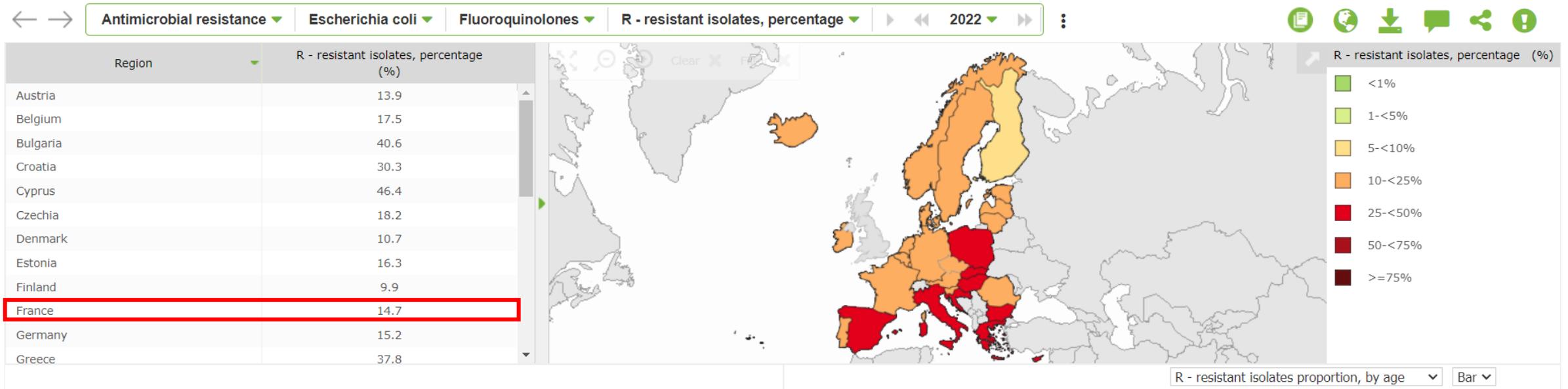
Sources : données SNDS, analyse Santé publique France.

**FIGURE 2 | Évolution entre 2012 et 2021 des principaux antibiotiques et familles d'antibiotiques en nombre de DDJ/1 000 JH (et en pourcentage d'évolution calculé entre 2012 et 2021) dans l'ensemble des établissements ayant participé chaque année**



SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021

# Tout n'est pas si mauvais



# Tendinopathie



- **Lévofoxacine** ≥ Ofloxacine > Ciprofloxacine
  - Moxifloxacine & Delafloxacine : risque faible
- **Tendon d'Achille** (mais autres tendons possibles !)
- **Facteurs de risque** :
  - > 60 ans ; CTC concomitante ; transplanté d'organes
  - Insuffisance rénale, polyarthrite rhumatoïde, activité physique intense
  - Traumatisme, goutte, diabète, ATCD de tendinopathie, carence en Mg, diurétiques, obésité...

# Tendinopathie

- Physiopathologie : Atteinte du collagène par excès de production de protéines via les ténocytes entraînant une inflammation locale
- Fréquence : environ 1 pour 1000 patients traités
- Apparition dans les premiers jours jusqu'à plusieurs mois !
  - **Médiane à 9-13 jours**
  - Risque plus important dans le premier mois

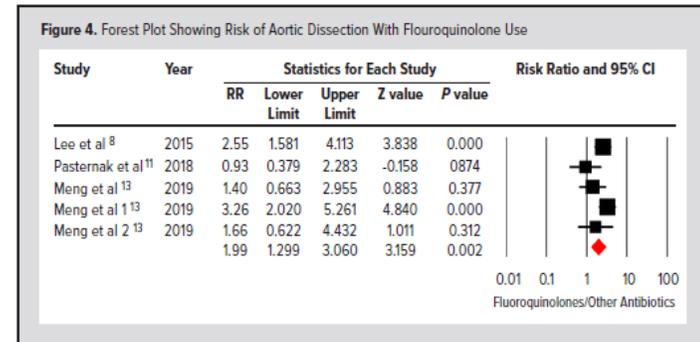
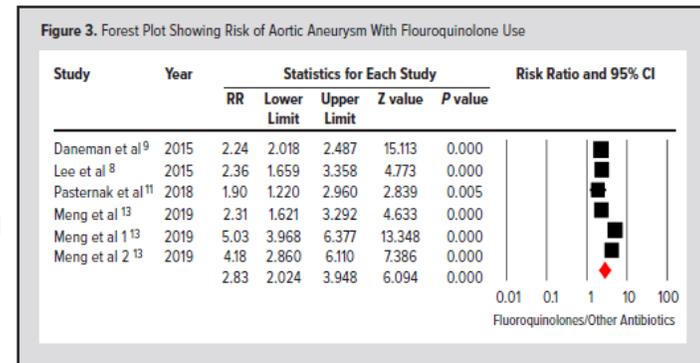
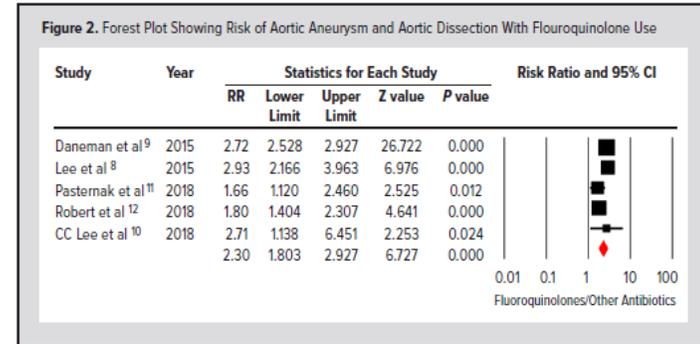
## En pratique :

- **Diagnostic clinique**
- **Aide possible de l'échographie**
- **Pas une contre-indication absolue !**



# Anévrisme et dissection aortique

- Alerte ANSM en 2018
- Corrélation *in vitro*
- Dans cette méta-analyse :
  - Risque doublé d'anévrisme aortique et de dissection aortique
  - Pour des utilisations de parfois 3-14 jours
  - MAIS
  - Seulement 6 articles sans RCT
  - Infection = facteur de confusion ?



# Anévrisme et dissection aortique

**Table 3** Users of FQ and incidence of AAD

OR (95% CI)	Outcome	Comorbid illnesses	Patient characteristic	References
HR = 2.57; 95% CI 1.36–4.86	AAD			[48]
OR = 1.01; 95% CI 0.82–1.24	FQ didn't increase the risk of AAD	Combined amoxicillin-clavulanate or ampicillin-sulbactam		[52]
OR = 0.88; 95% CI 0.70–1.11	FQ didn't increase the risk of AAD	Combined with extended-spectrum cephalosporins		[52]
Adjusted HR = 2.24; 95% CI 2.02–2.49	AA		Older adults turning 65 years	[40]
HR = 1.66; 95% CI 1.12–2.46	AAD		Aged 50 years or older	[9]
RR = 1.72; 95% CI 1.37–2.16	AAD		Older than 70 years	[1]
HR = 1.18; 95% CI 1.09–1.28	AA		Aged 35 years or older (35–49 years)	[41]
HR = 1.24; 95% CI 1.19–1.28	AA		Aged 35 years or older (50–64 years)	[41]
RR = 1.83; 95% CI 1.27–2.64	AAD		Female patients	[1]
RR = 1.87; 95% CI 1.24–2.51	AAD		Female patients	[33]
OR = 0.92; 95% CI 0.46–1.86	Intracranial aneurysm or dissection			[52]
Adjusted HR = 1.61; 95% CI 1.50–1.73	All-cause death	AA or AD		[49]
Adjusted HR = 1.80; 95% CI 1.50–2.15	Aortic death	AA or AD		[49]

FQ fluoroquinolones, OR odds ratio, HR hazard ratio, RR adjusted ration, CI confidence interval, AA aortic aneurysm, AD aortic dissection, AAD aortic aneurysm and dissection

# Anévrisme et dissection aortique

Table 1. Distribution of Baseline Covariates Between Cases and Matched Controls of AA or AD

Table 3. Risk of AA or AD Associated With Fluoroquinolone Monotherapy vs Comparison Antibiotic Monotherapy Among Patients With Indicated Infections<sup>a</sup>

Variable by duration of use	No. (%) of participants		OR (95% CI)	
	Cases (n = 5391) <sup>b</sup>	Matched controls (n = 53 880) <sup>b</sup>	Adjusted for matching factors <sup>b</sup>	Adjusted for matching factors and baseline covariates <sup>b,c</sup>
Fluoroquinolones (≥3 d)	200 (3.71)	1679 (3.12)	0.98 (0.80-1.20)	1.01 (0.82-1.24)
3-7 d	111 (2.06)	843 (1.56)	1.08 (0.85-1.38)	1.13 (0.88-1.45)
8-14 d	39 (0.72)	440 (0.82)	0.73 (0.51-1.05)	0.74 (0.52-1.06)
>14 d	50 (0.93)	396 (0.73)	1.04 (0.75-1.45)	1.04 (0.75-1.45)
Amoxicillin-clavulanate or ampicillin-sulbactam (≥3 d)	221 (4.10)	1823 (3.38)	1 [Reference]	1 [Reference]
Fluoroquinolones (≥3 d)	200 (3.71)	1679 (3.12)	0.88 (0.70-1.10)	0.88 (0.70-1.11)
3-7 d	111 (2.06)	843 (1.56)	0.97 (0.74-1.26)	0.99 (0.76-1.29)
8-14 d	39 (0.72)	440 (0.82)	0.65 (0.45-0.95)	0.65 (0.44-0.94)
>14 d	50 (0.93)	396 (0.73)	0.93 (0.66-1.31)	0.91 (0.64-1.28)
Extended-spectrum cephalosporins (≥3 d)	145 (2.69)	1071 (1.99)	1 [Reference]	1 [Reference]

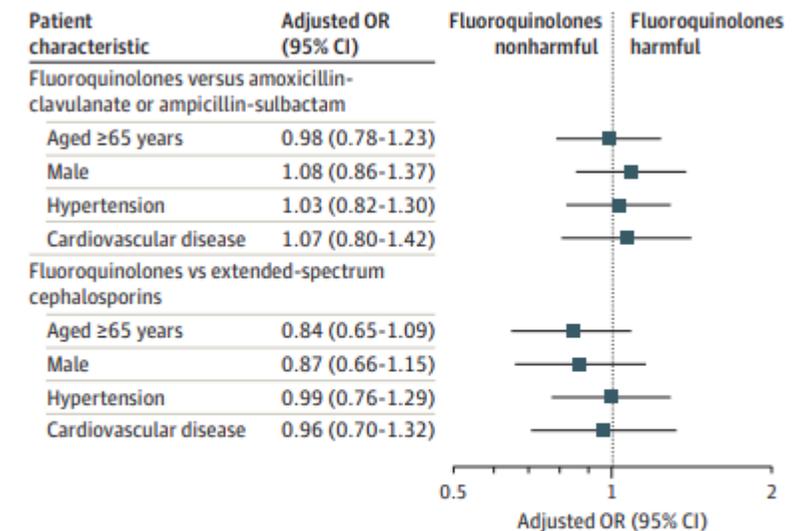
Abbreviations: AA, aortic aneurysm; AD, aortic dissection; OR, odds ratio.

<sup>a</sup> Data for other antibiotics (3265 cases and 30 153 matched controls) and nonuse of any prespecified antibiotics (1560 cases and 19 154 matched controls) are not shown but were considered in the regression model for proper estimation of ORs of fluoroquinolones vs comparison antibiotics.

<sup>b</sup> Cases and controls were matched on age, sex, follow-up duration in the database, and type of infection.

<sup>c</sup> Baseline covariates in the model included hypertension, ischemic heart disease, valve disorder, ischemic stroke, disorders of lipid metabolism, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, Charlson comorbidity score, tobacco smoking, claims-based frailty index, any episodes of infections, any use of fluoroquinolones, and any use of nonfluoroquinolone antibiotics measured from cohort entry to 60 days before the index date.

Figure. Risk of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection Associated With Fluoroquinolone Monotherapy vs Comparison Antibiotic Monotherapy Among Patients With Indicated Infections Restricted to Those With Potentially High-Risk Characteristics



Odds ratios (ORs) are adjusted for matching factors of age, sex, duration of follow-up in the database, and type of infection and for baseline covariates, including hypertension, ischemic heart disease, valve disorder, ischemic stroke, disorders of lipid metabolism, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, Charlson comorbidity score, tobacco smoking, claims-based frailty index, any episodes of infections, any use of fluoroquinolones, and any use of nonfluoroquinolone antibiotics measured between cohort entry and 60 days before the index date.

# Anévrisme et dissection aortique

The screenshot shows a red header with a back button labeled 'Retour' and the text 'INFORMATIONS DE SÉCURITÉ > FLUROQUINOLONES PAR VOIE SYSTÉMIQUE OU INHALÉE: RI...'. Below the header, the text 'Fluroquinolones peuvent favoriser le développement d'anévrismes et de dissections aortiques' is partially visible. A large red box with the text 'Informez le patient !' is overlaid on the page. On the left side, there are two circular icons labeled 'A+' and 'A-', and the text 'Informations pour le néphrologue'.

Ainsi, chez les patients présentant un risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques.

Les facteurs prédisposant à la survenue d'un anévrisme et d'une dissection aortique comprennent les antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose.



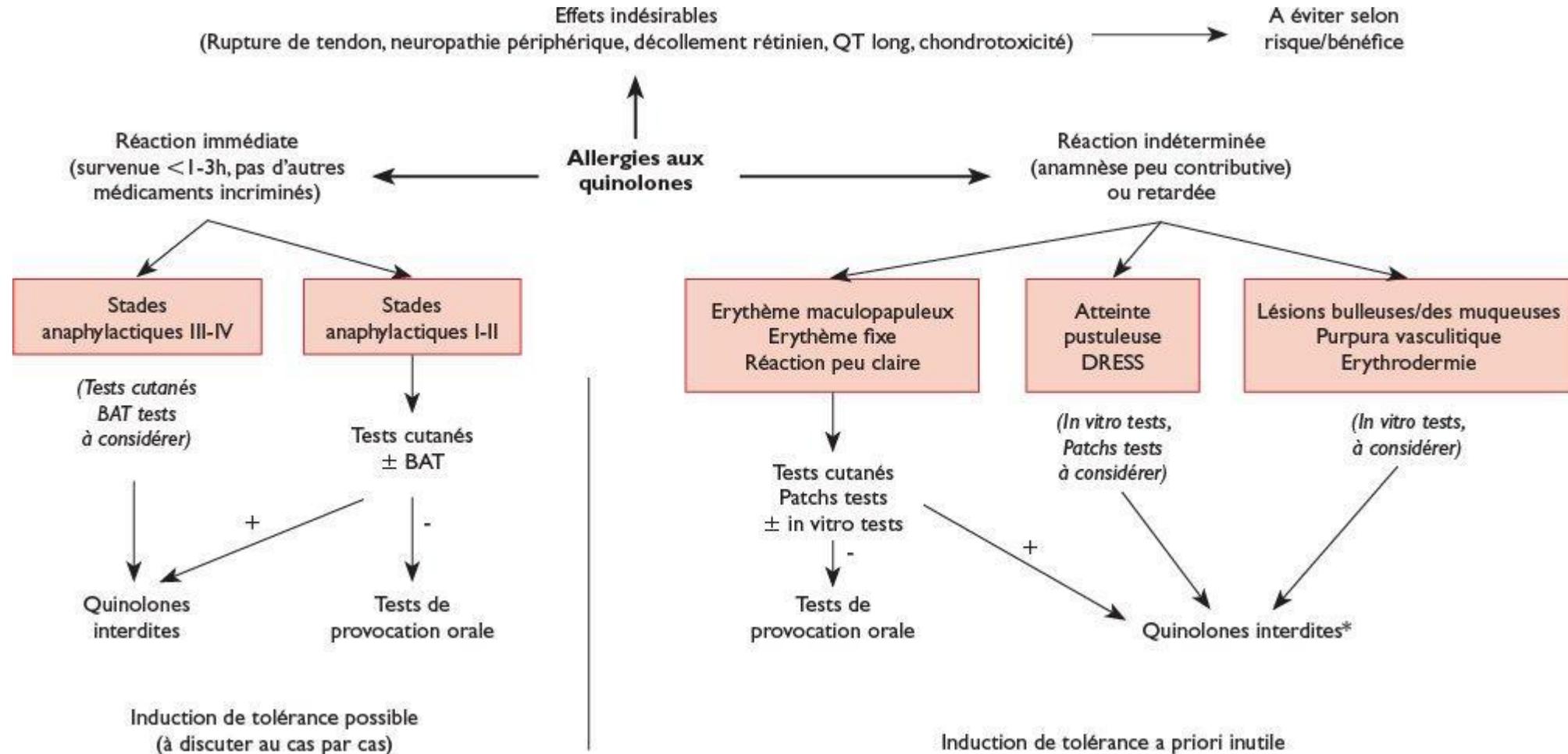
# Interactions médicamenteuses



Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
<b>+ Anticoagulants oraux</b>	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.	Précaution d'emploi	Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt
<b>+ Clozapine</b>	<b>Avec la ciprofloxacine :</b> Augmentation des concentrations de clozapine avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la ciprofloxacine.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la
<b>+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes</b>	<b>Avec la moxifloxacine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Contre-indication avec la moxifloxacine	
	<b>Avec la lévofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine :</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et électrocardiographique.
<b>+ Méthotrexate</b>	<b>Avec la ciprofloxacine :</b> Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.	Association déconseillée	

<b>+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants, charbon</b>	Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones.	Précaution d'emploi	Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des fluoroquinolones [plus de 2 heures, si possible].
<b>+ Phénytoïne</b>	Risque de diminution ou d'augmentation des taux sériques de phénytoïne.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.
<b>+ Fer</b>	Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones.	Précaution d'emploi	Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones [plus de 2 heures, si possible].
<b>+ Sucralfate</b>	Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolone.	Précaution d'emploi	Prendre le sucralfate à distance des fluoroquinolone [plus de 2 heures, si possible].
<b>+ Zinc</b>	Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones.	Précaution d'emploi	Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones [plus de 2 heures, si possible].

# Allergie aux fluoroquinolones





**health**

En pratique clinique

# Posologies

Molécule	Posologie PO	Posologie <i>P. aeruginosa</i> ou <i>Staphylococcus sp</i> ou <i>Streptococcus sp.</i>	Posologie IV
Ofloxacine	200 mg * 2 par jour	Non utilisable	400 mg * 2 par jour
Ciprofloxacine	500mg * 2 par jour	750mg * 2 par jour	<i>Idem</i>
Lévofloxacine	500mg par jour	500 mg * 2 par jour	<i>Idem PO</i>
Moxifloxacine	400 mg par jour	Pas de forte posologie	<i>Idem PO</i>
Delafloxacine	450 mg * 2 par jour	Pas de forte posologie	300 mg * 2 par jour

# Charte de l'utilisation des Fluoroquinolones

- Éviter si d'autres ATB peuvent être utilisés
- Éviter en probabiliste, si prise de FQ dans les 6 mois
- Éviter en présence d'un premier niveau de résistance à l'ATBg
- Choisir la FQ la plus adaptée à la bactérie isolée/présumée
- Choisir la FQ la plus adaptée au site infecté (PK)
- Respecter les posologies recommandées (ou adaptées)
- Utiliser de fortes posologies pour *P. aeruginosa* et *S. aureus* ou en présence d'un premier niveau de résistance (*si la FQ est nécessaire*)
- Respecter les durées de traitement recommandées

# Infections urinaires

Type d'infection	Posologie	Durée de traitement
Cystite aiguë simple	Eviter (3 <sup>e</sup> ou plutôt dernier choix)	Prise unique
Cystite aiguë à risque de complication	Eviter (ultime choix)	5 jours
Cystite récidivante	Non indiqué	
Pyélonéphrite simple	Eviter Ofloxacine en probabiliste Levo 500mg/j ou Cipro 500mg*2/j	7 jours
Pyélonéphrite à risque de complication	Sur adaptation ECBU (3 <sup>e</sup> choix) ou si allergie céphalosporines	10j (14j si évolution lente) (21j si abcès)
Pyélonéphrite grave	Uniquement en relai	10j (14j si évolution lente) (21j si abcès)
Cystite de l'homme	En probabiliste ou documenté	7 jours
Prostatite aiguë	RAU ou immunodéprimé = PNA FdR Fièvre ou mauvaise tolérance = Proba	14 jours

# Infections pulmonaires & ORL

Type d'infection	Posologie	Durée de traitement
PAC non sévère	En cas d'allergie Échec H48 Macrolides sur intracell	5-7 jours (voir 3j en ambulatoire)
PAC sévère	Si allergie Macrolides	7 jours
Légionellose non grave	Si allergie Macrolides	8-14 jours
Légionellose grave (ou immunodéprimé)	Lévofoxacine en mono ou bithérapie 500mg *2/jour	14-21 jours
Pneumopathie nosocomiale	Uniquement en cas d'allergie	7 jours
Exacerbation BPCO	En cas d'allergie aux $\beta$ -lactamines	7 jours
Sinusite aiguë	Non indiqué (ou dernier recours)	X

# Infections digestives

Type d'infection	Posologie	Durée de traitement
Diarrhée aiguë bactérienne (hors <i>C. difficile</i> )	Préférer l'Azythromycine ( <i>C. jejuni</i> – voyageurs ( <b>Asie +++</b> )) Ofloxacine 200mg*2/jour Ciprofloxacine 500mg*2/jour	3-5 jours
Fièvre typhoïde	En 2 <sup>e</sup> intention, utiliser Lévofloxacine forte posologie	7-10j
Colite	Uniquement si allergie grave aux $\beta$ L  Lévofloxacine 500mg/j	7 jours
Sigmoïdite		7 jours
Cholécystite et Angiocholite		3-10 jours
Infection du liquide d'ascite		5 jours
Abcès hépatique		3 semaines

# Infections ostéoarticulaires

- **Uniquement en documenté** → **JAMAIS en probabiliste**
- **Cocci Gram +**
  - Eviter la monothérapie
  - Rifampicine + Lévofloxacine = meilleure combinaison thérapeutique de l'arsenal dans l'ostéite chronique ou sur matériel (biofilm)
- **Bacille Gram –**
  - Arthrite = si absence d'une  $\beta$ -lactamine orale disponible (ou du Cotrimoxazole)
  - Bithérapie initiale  $\beta$ -lactamine + FQ pendant 7 jours puis monothérapie en fin de traitement dans l'ostéite chronique ou sur matériel (biofilm)
- **Anaérobies**
  - Moxifloxacine souvent une molécule de choix
- **Durée de traitement :**
  - Arthrite = 4 semaines
  - Ostéite sans matériel & spondylodiscite = 6 semaines
  - Ostéite avec matériel ou infection de prothèse articulaire = 12 semaines

# Infections cardiovasculaires

- **Endocardite infectieuse**
  - Pour le moment, uniquement EI cœur droit du toxicomane à *S. aureus*
    - *Ciprofloxacin* 750mg\*2/j et *Rifampicine* 300mg\*2/j
  - En attente de RODEO (mais POET très encourageant)
- **Endocardite sur matériel**
  - Pas d'indication
- **Infection de prothèse vasculaire**
  - Idem que sur prothèse articulaire sur le schéma thérapeutique
  - Durée différente en fonction de la prise en charge chirurgicale

# Autres indications

- **Neutropénie fébrile prise en charge en ambulatoire avec score MASCC > 21**
  - Amoxicilline-Acide clavulanique + Lévofloxacine
- **Infection à mycobactérie :**
  - Lévofloxacine ou Moxifloxacine
  - Pas en première intention si tuberculose multisensible (allergie ou intolérance à des 1ères lignes)
  - Tuberculose MDR avec FQ-S
  - MAC = Moxifloxacine pas en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Infection au Gonocoque :**
  - Ciprofloxacine UNIQUEMENT avec documentation d'une sensibilité

# La femme enceinte ?

- Possible à tous les trimestres



- Préférer la Ciprofloxacine, sauf si intérêt de la Lévofloxacine
- Possible si allaitement mais préférer Ciprofloxacine et Ofloxacine
  - 5% de passage dans le lait maternel

# L'enfant ?



- Auparavant contre indiquée
- Portage plus fréquent de *S. pneumoniae* et *H. influenzae*  
→ **Résistance**
- **Ciprofloxacin**e et Lévofloxacine disponibles
  - Ciprofloxacin : 10-20 mg/kg \* 2 par jour
  - Lévofloxacine : 10-20mg/kg par jour
- Utilisation limitée aux situations où les FQ s'imposent

# L'obèse ?

- Tissu adipeux → Augmentation du volume de distribution

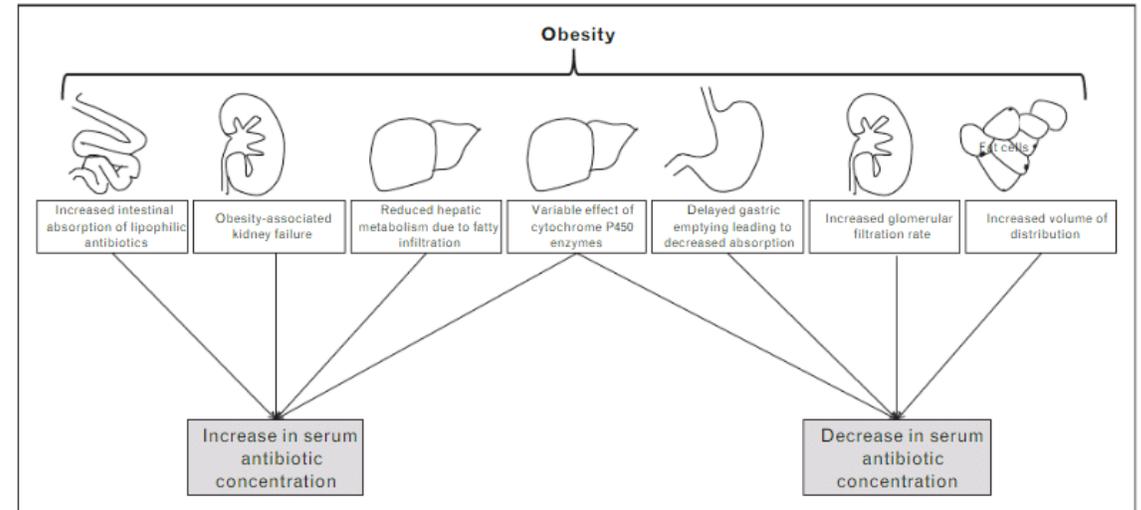


FIGURE 1. Mechanisms by which obesity alters antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics.

- Pas de vraie recommandation
  - Expérience Tourquennoise : augmentation Lévoﬂoxacine 500mg\*2/jour surtout si CGP ou *P.aeruginosa* quand le patient > 80 kg
- Peu de données sur la nécessité d'adapter la posologie en fonction du poids



# POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE

Chef de Pôle : Pr Thierry BROUSSEAU

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
CLINIQUE GENETIQUE  
HEMATOLOGIE-TRANSFUSION  
MICROBIOLOGIE  
PRESTATIONS COMMUNES

Pr P. PIGNY  
Pr F. PETIT  
Pr S. SUSEN  
Pr B. SENDID  
Dr A. TOURNOYS

PATHOLOGIE  
GENETIQUE MEDICALE  
IMMUNOLOGIE  
BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Pr E. LETEURTRE  
Pr C. ROCHE-LESTIENNE  
Pr M. LABALETTE  
Dr V. LEFEBVRE-KHALIL

Adresse postale : Bd du Professeur Jules Leclercq - CS 70001 59037 LILLE CEDEX  
Accueil général : 03 20 44 54 54

Réception échantillons : Rue Paul Nayrac - 59037 LILLE CEDEX  
Secrétariat médical : 03 20 44 45 55

# Dosage

DESTINATAIRE : TO2366 280/060 - (590-404)  
CH de TOURCOING  
LABORATOIRE CENTRAL - UF TO2366  
MALADIES INFECTIEUSES AILE EST  
155 RUE DU PRÉSIDENT COTY  
59208 TOURCOING

Cotation : /M 150

Prélevé le	Enregistré le	Edité le	Complet
------------	---------------	----------	---------

## TOXICOLOGIE

Absence de renseignements cliniques nécessaires à l'interprétation du bilan pharmacologique - Merci de les renseigner lors de la prochaine prescription.  
*Traité par COM le 22.11.22 à 08h47.*

Médecin / Service	UF 2366
Posologie journalière	Non communiqué
Mode d'administration	Non communiqué
Date et heure dernière dose	Non communiqué
Motif de la prescription	Non communiqué
Traitement associé	Non communiqué

## Dosage sérique des antibiotiques

**Lévofoxacine (TAVANIC®)** 8.2 mg/L (COM)

(LC-MS/MS)

La lévofoxacine est une fluoroquinolone, antibiotique à la fois concentration et temps-dépendant.  
Après administration orale ou intraveineuse, la lévofoxacine est éliminée du plasma relativement lentement (t<sub>1/2</sub> : 6 - 8 h) essentiellement par voie rénale (> 85 % de la dose administrée). Ainsi lorsque la fonction rénale diminue, sa clairance est réduite et les demi-vies d'élimination augmentent.  
Les concentrations cibles à atteindre dépendent du type de germe et de sa CMI.

À titre indicatif :

Posologie	Taux résiduel souhaitable	Taux au pic* souhaitable
1 x 500mg PO	0.50 mg/L	5.50 mg/L
2 x 500mg PO	3.00 mg/L	7.80 mg/L
1 x 500mg IV	0.50 mg/L	6.40 mg/L
2 x 500mg IV	2.20 mg/L	7.90 mg/L

Pic\* = 1 à 2 heures si voie orale et 30 à 60 minutes après la fin d'une perfusion intraveineuse.

**Analyse/Interprétation des résultats :** (COM)

Interprétation biologique de ce résultat non réalisable en l'absence de renseignements complémentaires. Veuillez à l'avenir, s'il vous plaît, renseigner et transmettre le formulaire de renseignements cliniques et pharmacologiques à votre disposition sur notre site Web. Merci.

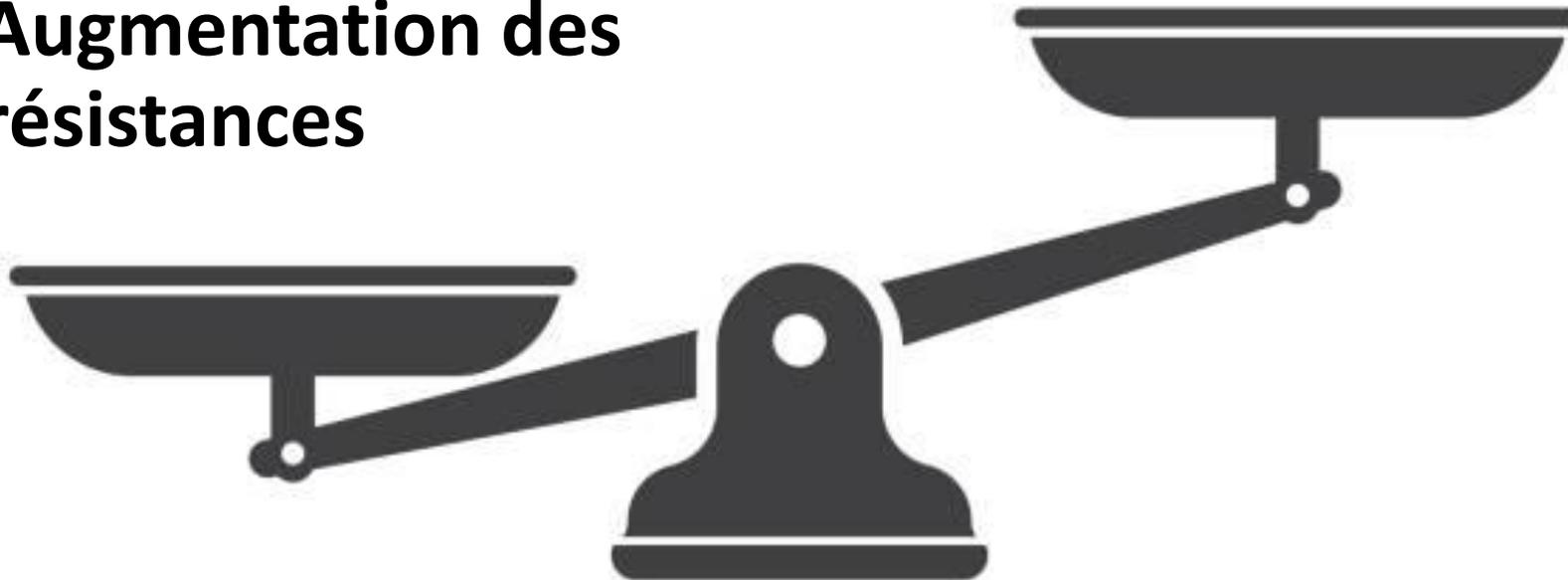
Conclusion

**FINALLY**

**IT'S DONE..**

# Des molécules incroyables, mais...

- **Nombreux effets indésirables**
- **Augmentation des résistances**
- **Bactéricidie**
- **Biodisponibilité excellente**
  - quasi exclusivement du PO
- **Diffusion excellente**
- **Large spectre**



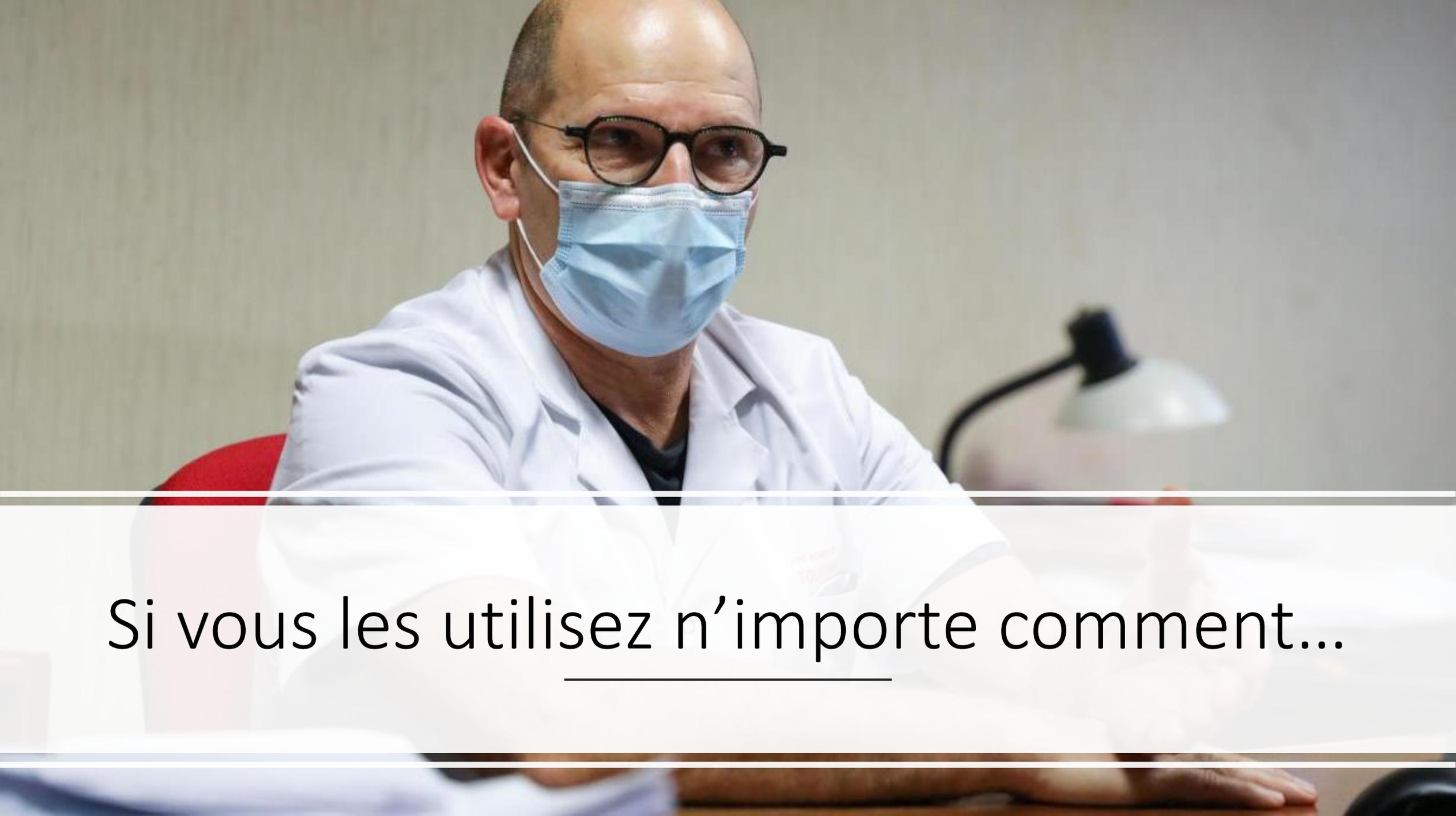
# Au final, les Fluoroquinolones :

Précieux



Utilisation réfléchie



A middle-aged man with glasses and a blue surgical mask is wearing a white lab coat. He is sitting at a desk in what appears to be a medical office or hospital setting. A desk lamp is visible in the background. The text "Si vous les utilisez n'importe comment..." is overlaid on the image, with a horizontal line underlining the word "importe".

Si vous les utilisez n'importe comment...



Merci de votre attention