

# FLUOROQUINOLONES

S. Lejeune  
CHU Grenoble Alpes

*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses  
Université Grenoble Alpes  
1<sup>ère</sup> session – Janvier 2023*

# Quizz

**Les fluoroquinolones c'est :**

- A Bactéricides
- B Moyenne biodisponibilité orale
- C Diffusion moyenne partout
- D Large spectre

# Quizz

## **Les fluoroquinolones c'est :**

- A Pourvoyeur de résistance aux FQ chez les entérobactéries
- B Pourvoyeur de résistance aux FQ chez les staphylocoques
- C Pourvoyeur de résistance aux céphalosporines chez les entérobactéries
- D Pourvoyeur de résistance chez pseudomonas aeruginosa
- E Pourvoyeur de Clostridium

# Quizz

**Les fluoroquinolones c'est :**

A Précieux

B Lucratif (pour les laboratoires pharmaceutiques)

C Non recommandé en traitement empirique (sauf pyélonéphrite, neutropénie fébrile)

D à éviter si prise de quinolone dans les 6 derniers mois

E à éviter si un autre antibiotique peut être utilisé

# FLUOROQUINOLONES

# Des molécules incroyables ...

- Bactéricides
- Grande biodisponibilité orale
- Diffusion excellente (os, poumon, tissus mous...)
- Large spectre
- Effet post antibiotique prolongé



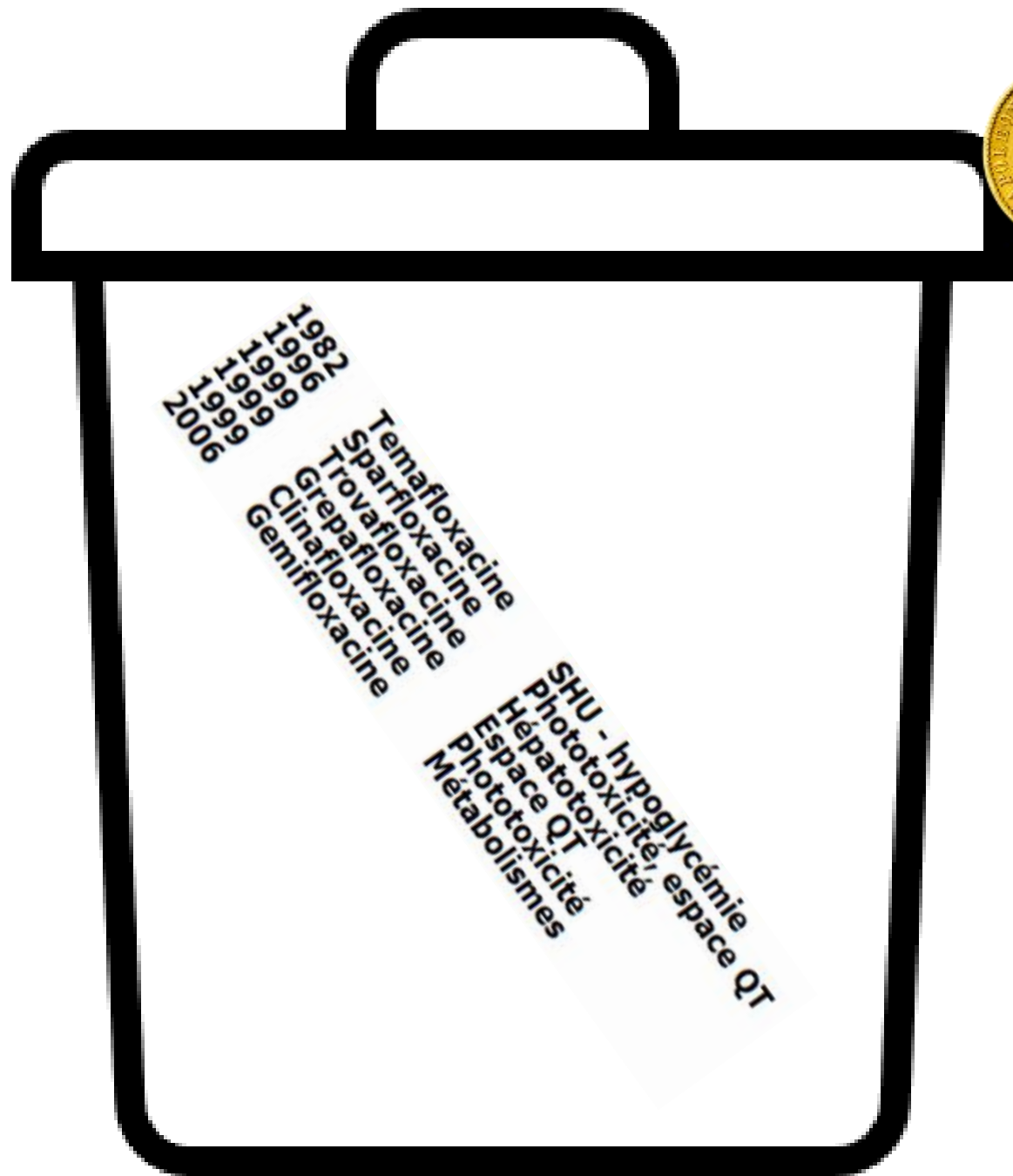
... avec un coût non négligeable



- Augmentation des résistances
- Effet collatéraux
- Toxicité

# Toxicité ++

- **Cardiotoxicité**
- **Neurotoxicité**
- **Phototoxicité**
- **Interactions médicamenteuses**
- **Tendinopathie**



1982 Temafloxacin  
1996 Sparfloxacin  
1999 Trovafloxacin  
1999 Grepafloxacin  
2006 Clinafloxacin  
Gemifloxacin

SHU - hypoglycémie  
Phototoxicité, espace QT  
Hépatotoxicité  
Espace QT  
Phototoxicité  
Métabolismes

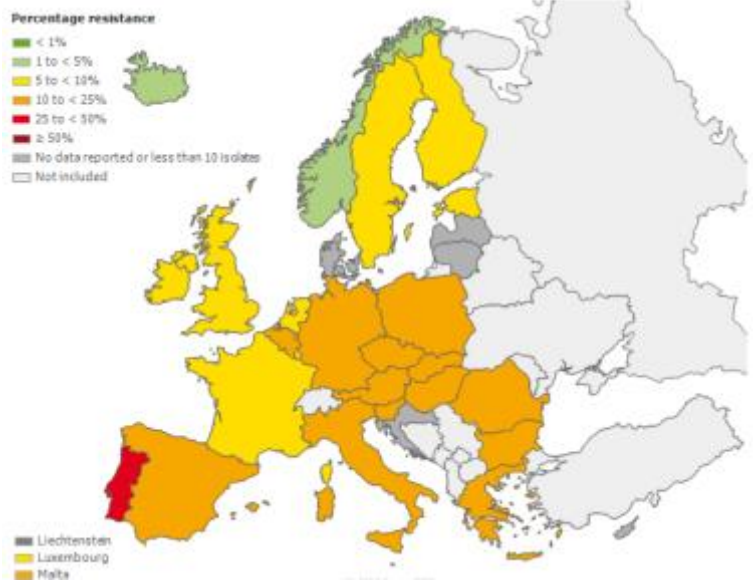




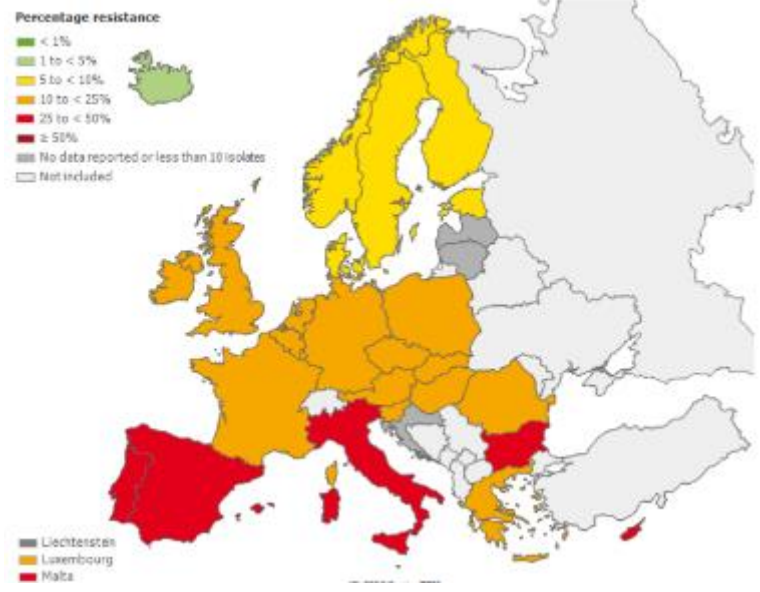
# ↗ résistances



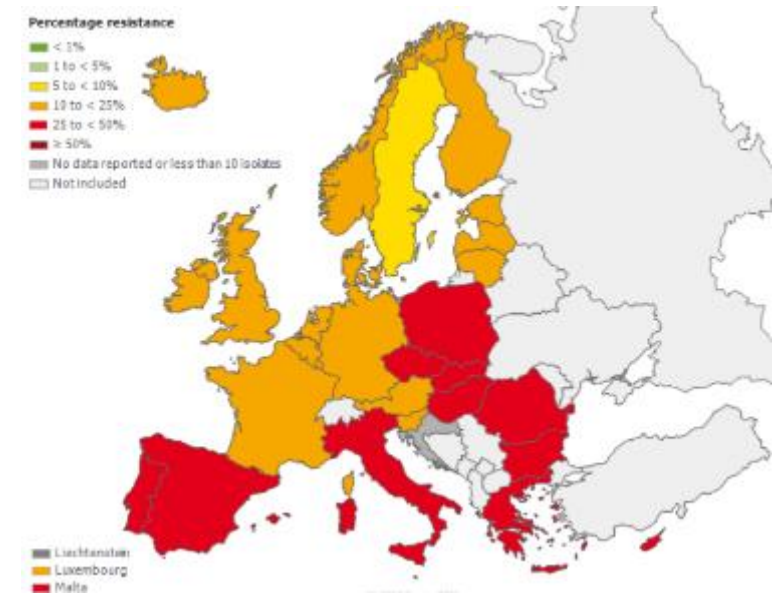
2002



2005



2011

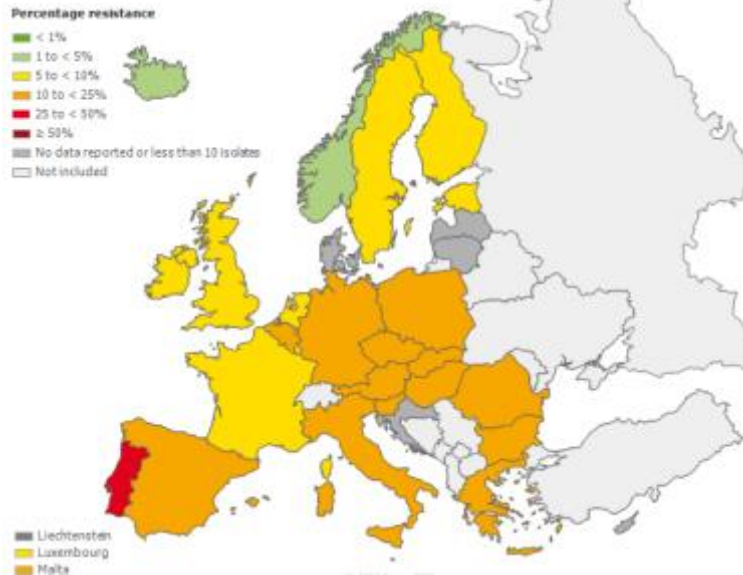


E. Coli

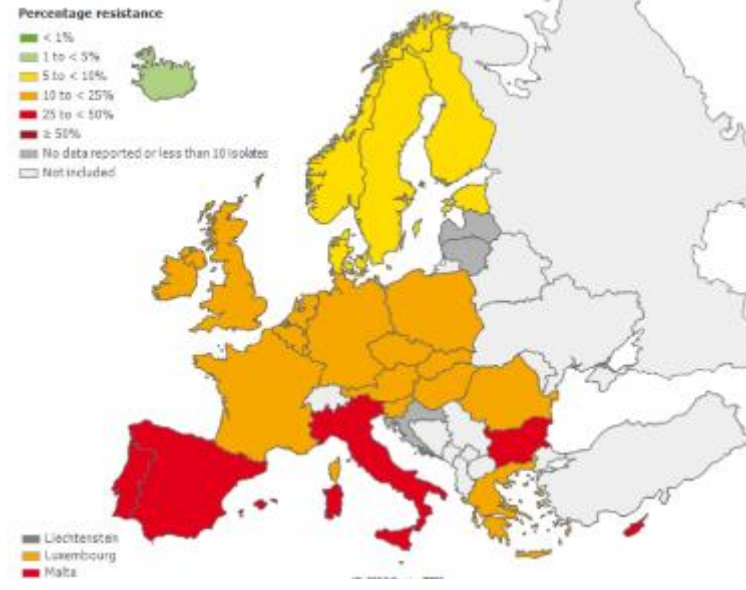
# ↗ résistances



2002



2005



2011



+ Autres entérobactéries  
P. aeruginosa  
S.aureus  
S.pneumoniae ...

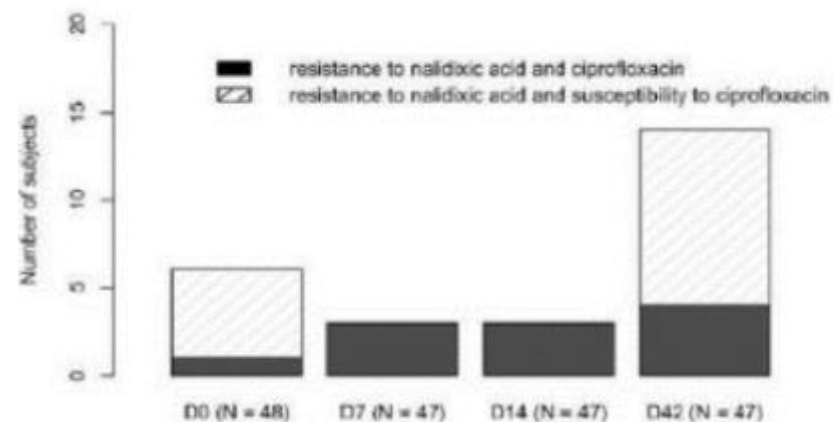
**Table 2.** Incidence rates (95% CI) of the emergence of resistance to quinolones at the end of the study among patients initially not carrying FQ resistance (T2 for FQ-treated patients and Tb for the reference group)

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

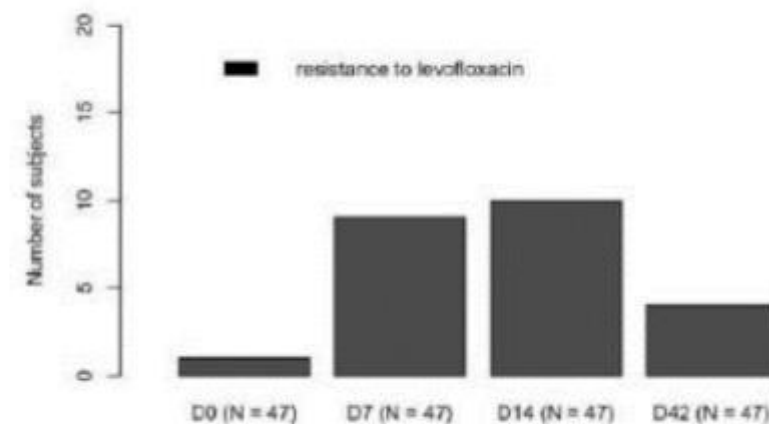
# Des effet collatéraux ...



Sélection  
de mutants  
résistants aux FQ  
dans le microbiote



Flore fécale



Flore pharyngée

48 volontaires sains traités par 14 jours de ciprofloxacin à posologies variables

Fantin B. et al., J Infect Dis 2009

# Microbiote



- $10^{14}$  bactéries (vs  $10^8$  dans foyers infectieux) diverses
- Pression de sélection = élimination des bactéries sensibles
- Pharmacocinétique non contrôlable au sein du microbiote

**Emergence de résistance liée à l'utilisation des FQ dans le microbiote**

- ⇒ **Pathogénie** de la souche résistante pour le patient lui-même
- ⇒ **Dissémination inter-individuelle** de la résistance
- ⇒ **Transmission** de la résistance à d'autres pathogènes

# Des effet collatéraux ...



**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 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors	1.75 (0.96-3.18)	1.98 (1.13-3.50)	1.82 (1.15-2.88)

Pepin et al. CID 2005

FdR de *clostridium difficile*



# Des effet collatéraux ...



**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 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors	1.75 (0.96-3.18)	1.98 (1.13-3.50)	1.82 (1.15-2.88)

Pepin et al. CID 2005

FdR de *clostridium difficile*

FdR de BLSE (CTX-M)

• Age > 52 ans	• OR 4,9 [IC95% 2-12,4] p<0,01
• Hospitalisation	• OR 7,8 [IC95% 3,1-19,3] p<0,01
• Sonde à demeure	• OR 21,5 [IC95% 2,7-168,7] p<0,01
• C3G < 3 mois	• OR 3,4 [IC95% 1,3-8,7] p<0,01
• FIQ < 3 mois	• OR 3,2 [IC95% 1,14-8,9] p=0,032

Al assil, 2013



# Des effet collatéraux ...

FdR de *clostridium 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 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors	1.75 (0.96-3.18)	1.98 (1.13-3.50)	1.82 (1.15-2.88)

Pepin et al. CID 2005

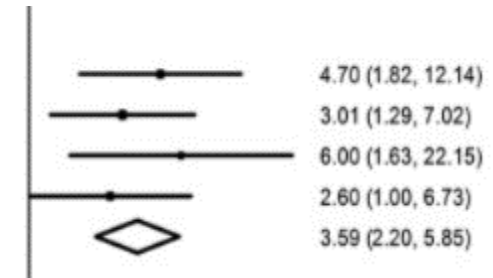
FdR de BLSE (CTX-M)

• Age > 52 ans	• OR 4,9 [IC95% 2-12,4] p<0,01
• Hospitalisation	• OR 7,8 [IC95% 3,1-19,3] p<0,01
• Sonde à demeure	• OR 21,5 [IC95% 2,7-168,7] p<0,01
• C3G < 3 mois	• OR 3,4 [IC95% 1,3-8,7] p<0,01
• FIQ < 3 mois	• OR 3,2 [IC95% 1,14-8,9] p=0,032

Al assil, 2013

FdR de *pseudomonas* MDR

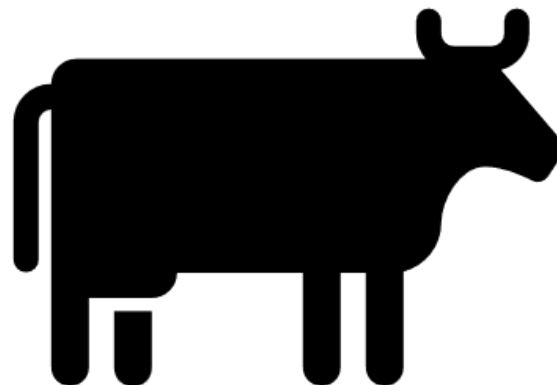
Quinolones				
Defez	2004	80	75	Quinolones (7d before PA isolation)
Joo	2011	42	160	Quinolones (3mo before PA isolation)
Nakamura	2013	159	276	Fluoroquinolone use (time NR)
Pena	2009	162	84	Fluoroquinolone use (time NR)
Subtotal	(I-squared = 0.0%, p = 0.679)			



Raman, ARIC, 2018

...

# Chez les animaux...



- Médecine vétérinaire

Tableau 15. *Escherichia coli* : sensibilité (%) aux antibiotiques pour les souches isolées de tous prélèvements chez les bovins (Réseau RESAPATH)

Antibiotique/Antibiotic	Année																															
	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S		
Acide nalidixique	916	61,6	1143	58,9	965	60,2	837	58,9	952	58,6	1434	58,8	1011	61,1	1847	56,6	1923	60,3	2961	58,3	2649	59,3	2617	63,0	3552	62,0	4622	66,8	4123	72,1	4566	75,4
Fluméquine	940	59,3	726	57,4	691	59,6	994	57,2	934	57,9	1367	57,3	991	55,2	1972	54,8	2080	59,1	2169	58,0	2416	60,3	2312	61,8	2164	59,1	2064	65,6	1984	68,4	2125	70,5
Acide oxolinique	625	57,3	430	52,8	409	56,7	445	56,6	510	55,5	981	57,1	567	56,6	1180	55,6	1259	56,3	1238	57,4	1354	58,3	1433	59,9	1325	56,0	1316	65,0	1034	66,2	1017	73,5
Enrofloxacin	1801	75,2	1838	72,8	1747	75,2	2112	72,0	2199	72,8	2960	73,0	2272	72,3	3223	71,3	3568	75,2	4517	75,0	4444	76,3	4547	78,5	5117	78,4	6327	83,0	5878	88,7	6015	92,0
Marbofloxacin	1562	80,0	1888	78,5	1734	80,1	2083	76,7	2308	78,7	3022	78,4	2386	78,3	3327	77,4	3490	79,0	4282	79,3	4064	80,2	4050	82,0	4916	81,7	5859	85,5	4920	89,5	5148	92,8
Danofloxacin	1002	67,0	1472	64,7	1428	67,6	1784	68,6	1540	69,0	1722	69,3	1609	70,3	1843	69,1	2134	72,9	2114	71,5	2156	71,6	2147	76,5	2540	78,3	2858	82,4	1945	89,7	2114	92,7





# Historique

# Historique



1

1960 : acide nalidixique

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**  
EB (infections urinaires)

# Historique

## **Fluoro quinolones :**

staphylococcus aureus et SCN

Pseudomonas aeruginosa

Intracellulaires

2

1984 : Péfloxacine

1985 : Norfloxacin

1986 : ofloxacin

1987 : ciprofloxacin

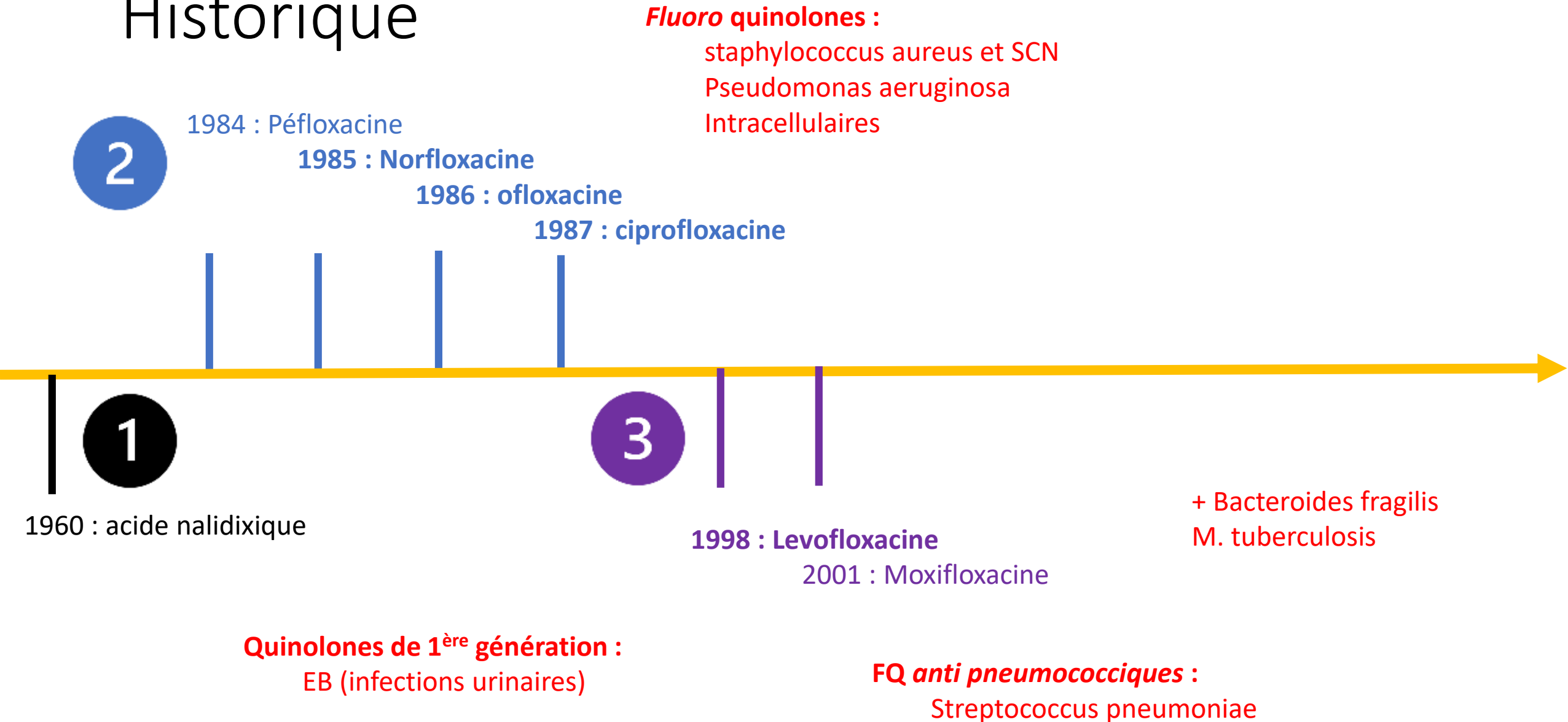
1

1960 : acide nalidixique

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**

EB (infections urinaires)

# Historique



2

1984 : Péfloxacine

1985 : Norfloxacin

1986 : ofloxacin

1987 : ciprofloxacine

3

1998 : Levofloxacin

2001 : Moxifloxacin

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**  
EB (infections urinaires)

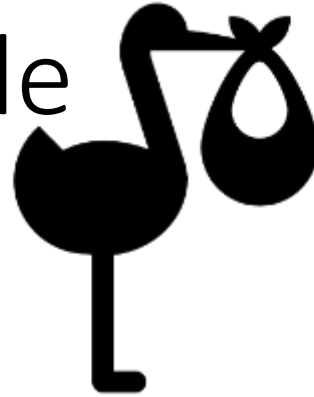
**Fluoro quinolones :**  
staphylococcus aureus et SCN  
Pseudomonas aeruginosa  
Intracellulaires

**FQ anti pneumococciques :**  
Streptococcus pneumoniae

+ Bacteroides fragilis  
M. tuberculosis

1960 : acide nalidixique

# Et la petite nouvelle

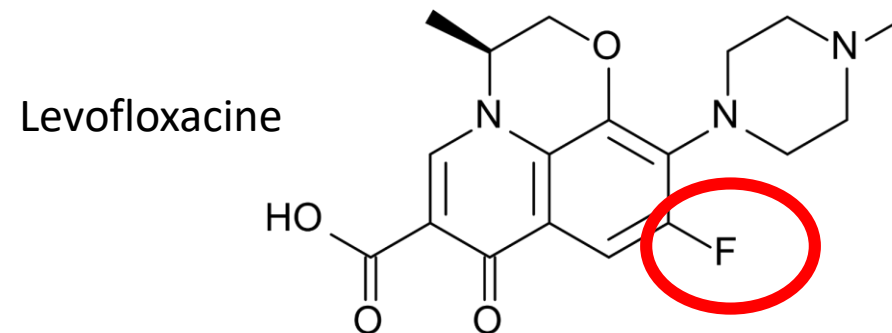
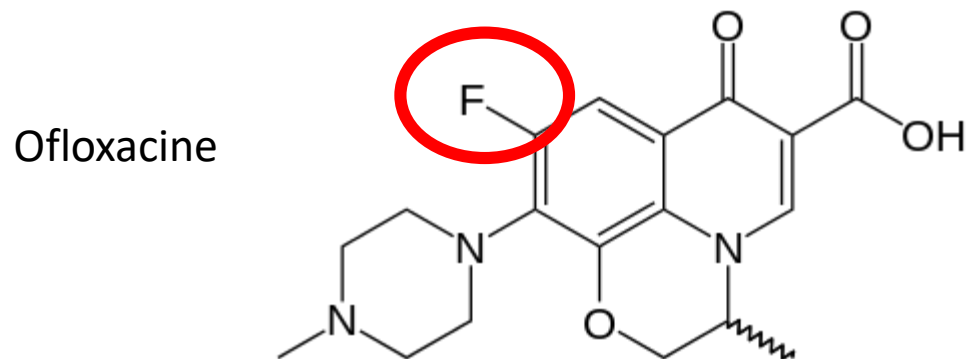
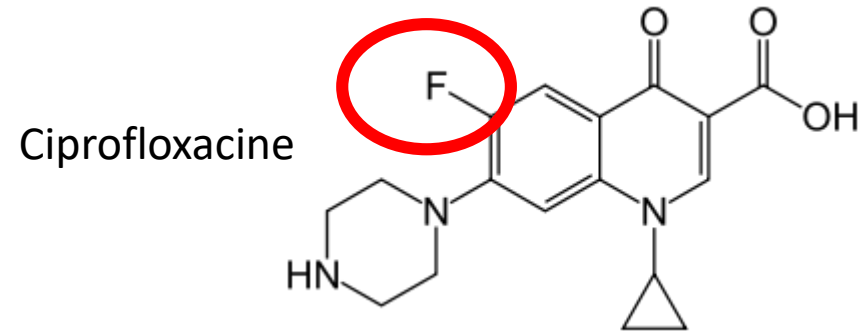


Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacine	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloxacine	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofloxacine	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV		
Moxifloxacine	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-		
Norfloxacine		-	0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé)	
Ofloxacine	0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV	0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV		

Pas d'intérêt dans infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous !

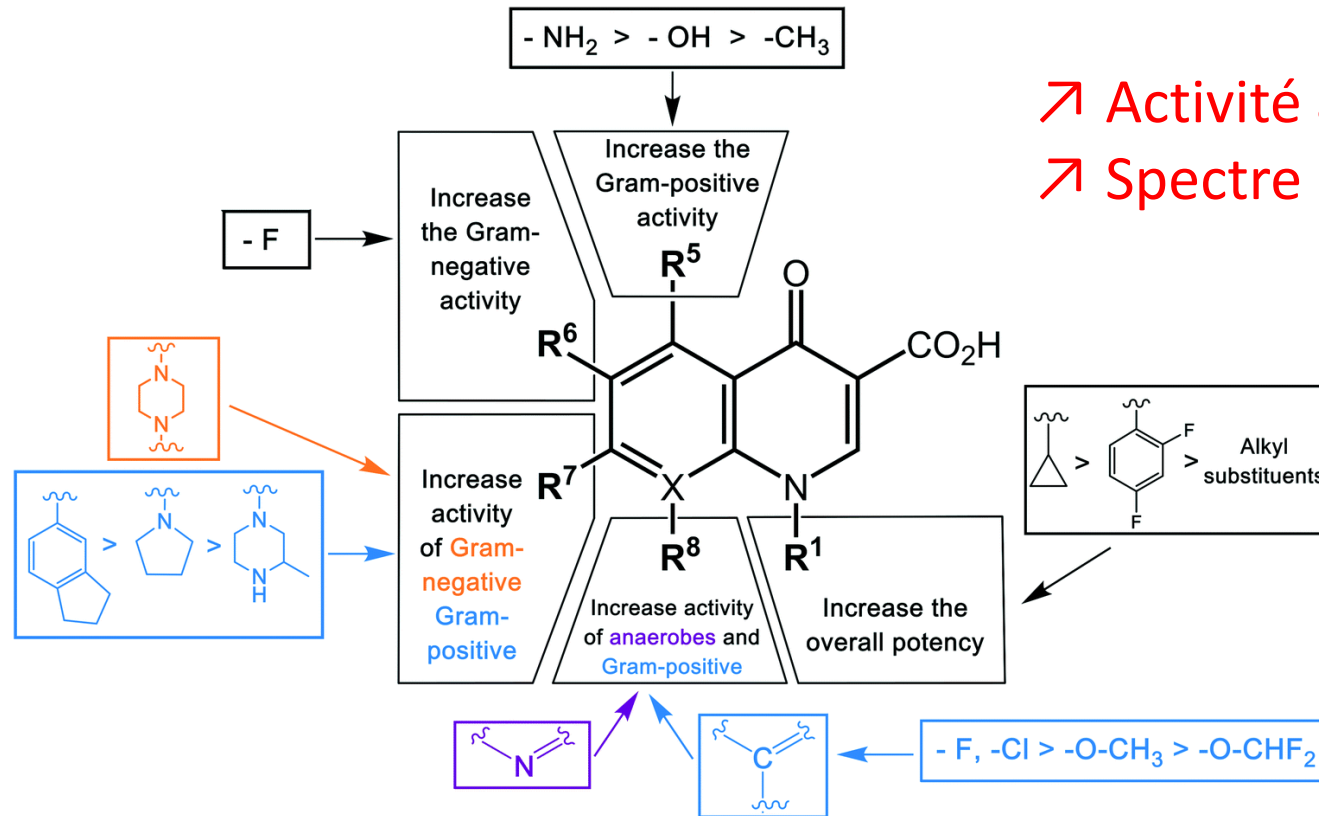
- *Intéressant pour les infections à Staph meti R résistantes aux FQ*
- *Dans l'os ? Bonne diffusion du fait de sa classe*  
*Mais hors AMM ...*

# Structure commune aux quinolones



- Même PK
- CMI 2 fois plus basses
- Concentrations sériques plus élevées

# Activité antibactérienne déterminée par la position des substituants



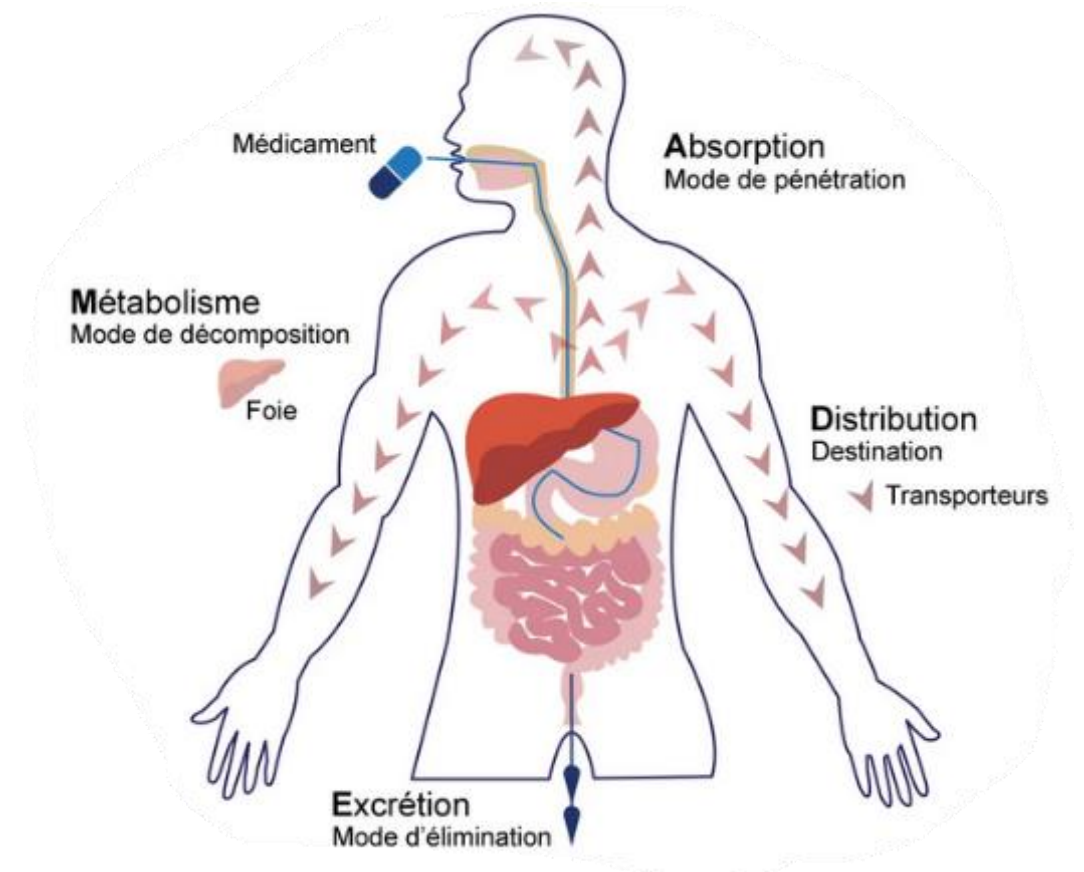
↗ Activité antibactérienne  
↗ Spectre



# Paramètres



# Paramètres PK



- Effet de l'organisme sur l'antibiotique

- ADME

- Biodisponibilité

=> % de la dose administrée qui passe dans la circulation générale en prenant en compte sa vitesse

- $\frac{1}{2}$  vie sérique

=> temps nécessaire pour perdre la moitié de l'activité pharmacologique

# Biodisponibilité

Molécule	Biodisponibilité	t1/2 (h)	Posologie IV		Posologie orale
Norfloxacine	50	4-5	-		2x400 mg
Péfloxacine	>90	10	2x400 mg		2x400 mg
Ciprofloxacine	60-80	3-5	2x200 mg ou 2x400 mg	<=>	2x500 mg ou 2x750 mg
Ofloxacine	85-95	5-7	2x200 mg		2x200 mg
Levofloxacine	>90	6-8	1x500 mg		1x500 mg
Moxifloxacine	90	10	1x400 mg		1x400 mg

=> Excellente !

# Diffusion

- *Quinolones*

- *Mauvaise diffusion (ATB urinaire)*

- **Fluoroquinolones systémiques**

- Excellente !
- Partout: Os, prostate ,tissus mous, œil...

- Poumon/prostate: 100%
- Os 30-60% vs 10-15% pour B lactamines

- Faible poids, faible liaison aux protéines sériques( 30-50%), lipophile

= *Conditionnent l'entrée de l'antibiotique dans la cellule*

- Grand volume de distribution

= *↗ diffusion*

- Passage membrane cellulaire et accumulation dans phagocytes

= *cible bactéries intracellulaires*

# Elimination

## Hépatique et/ou rénale

- Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin : **Rénale ++**
- Norfloxacin, Moxifloxacin : **Hépatique et rénale**



Adaptations  
posologiques



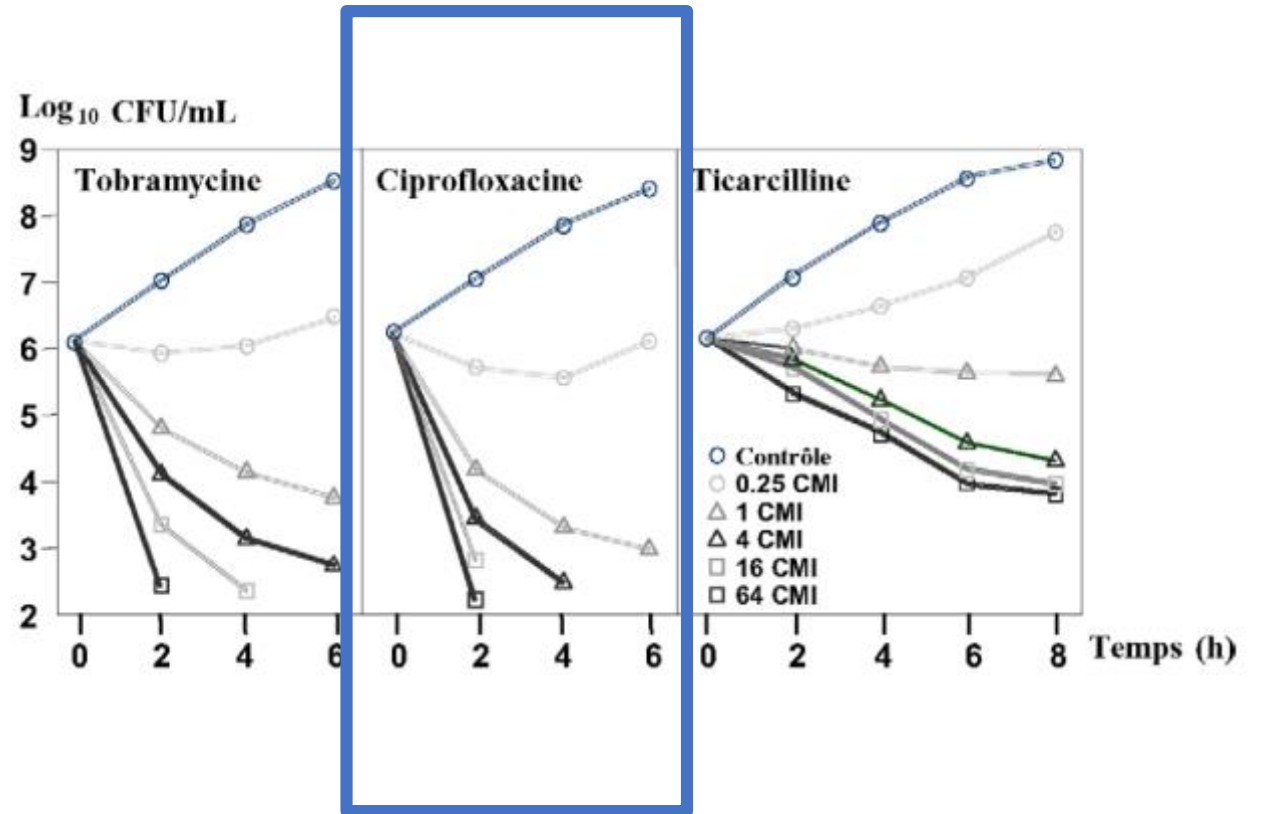
[ACCUEIL](#) [REIN](#) [INTERACTIONS](#) [GROSSESSE](#) [EN SAVOIR PLUS](#)

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT ?

INSCRIPTION GRATUITE

# Paramètres PD

- Effet de l'ATB sur la bactérie
  - Bactéricide
  - Concentration-dépendant



# Définitions

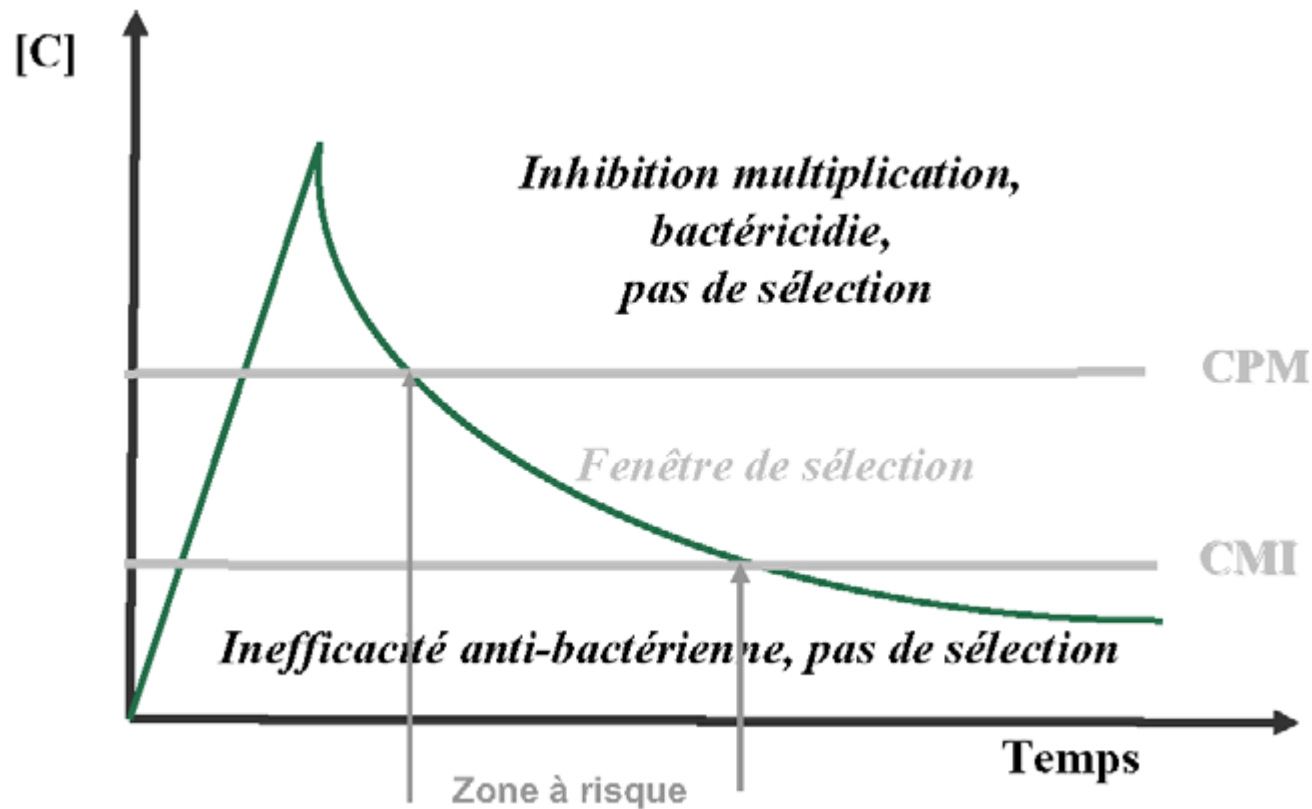


- QI : coefficient inhibiteur
- C max : concentration maximale
- C min : concentration minimale
- CMI90 : concentration minimale inhibitrice 90 %
- AUIC : rapport entre l'aire sous la courbe et la concentration minimale inhibitrice

# Pharmacodynamie

**Grande fenêtre de sélection de mutants résistants**

= Émergence de résistance fréquente sous la pression de sélection



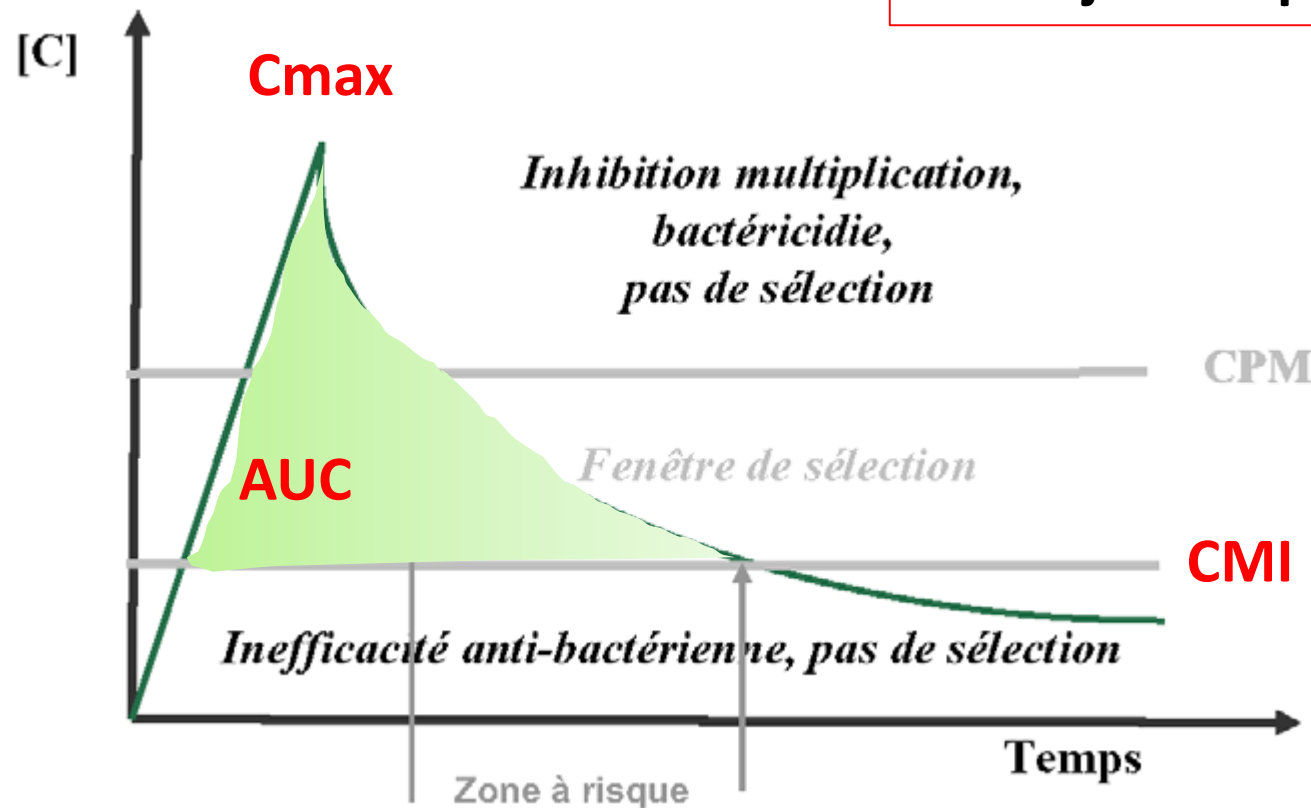
# Pharmacodynamie

**Efficacité** (évolution favorable + éradication microbologique)

= corrélée à  $C_{max}/CMI$  (QI) et/ou  $AUC/CMI$  (AUIC)

Effet thérapeutique maximal si  $QI \geq 8$  à  $12$

**Objectif = pics de  $C^{\circ}$  plasmatique  $\geq 8-12 \times CMI$**





# CPM

Concentration prévenant les mutations :

- Concentration d'ATB à laquelle aucun mutant n'apparaît pour une souche donnée en présence d'inoculum bactérien élevé
- Maintien de **[ATB] > CPM** pendant **20% de l'intervalle entre 2 doses** limite considérablement l'émergence de mutants résistants

# Effet post antibiotique prolongé

- Persistance d'un effet antibactérien (inhibition de la croissance bactérienne) alors que  $[ATB] < CMI$
- Concentration-dépendant
- Conditionne rythme administration

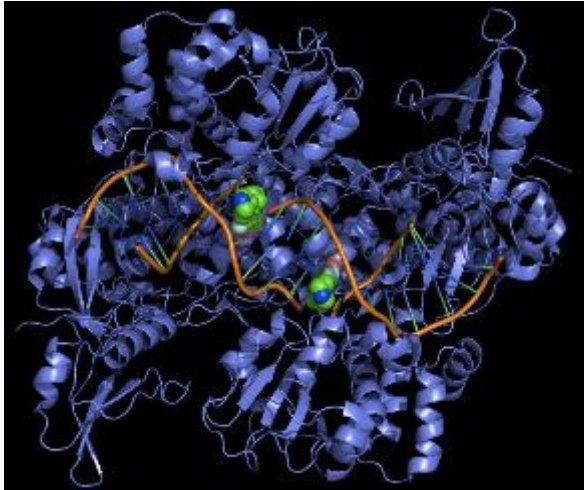
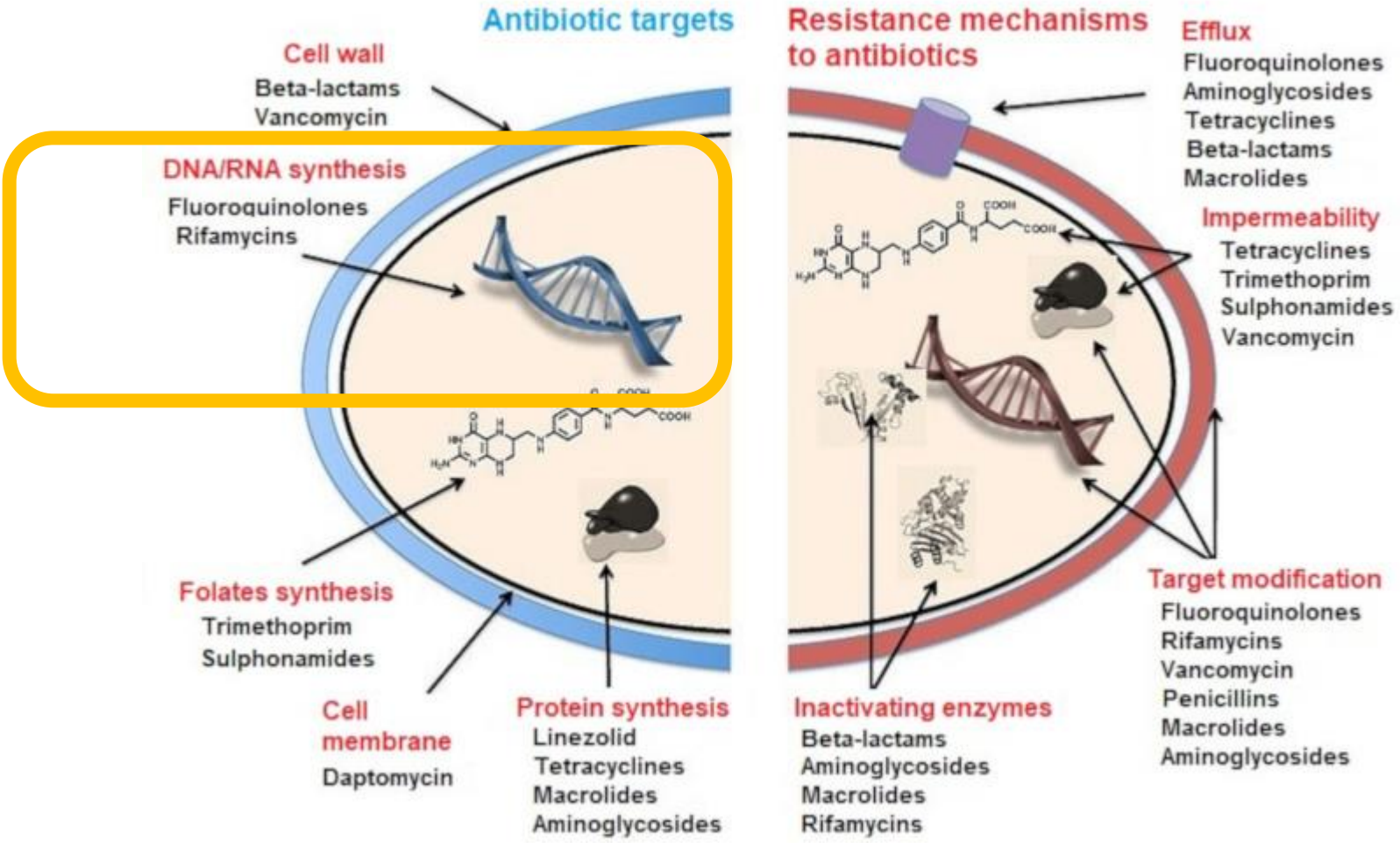
PK/PD

- **Bactéricide**
- Activité principalement **concentration** dépendante
- Biodisponibilité équivalente PO ou IV (sauf ciproflo)
- Diffusion **excellente** (+ os, prostate, SNC,...)
- /!\ Émergence de **résistance** sous la pression de sélection



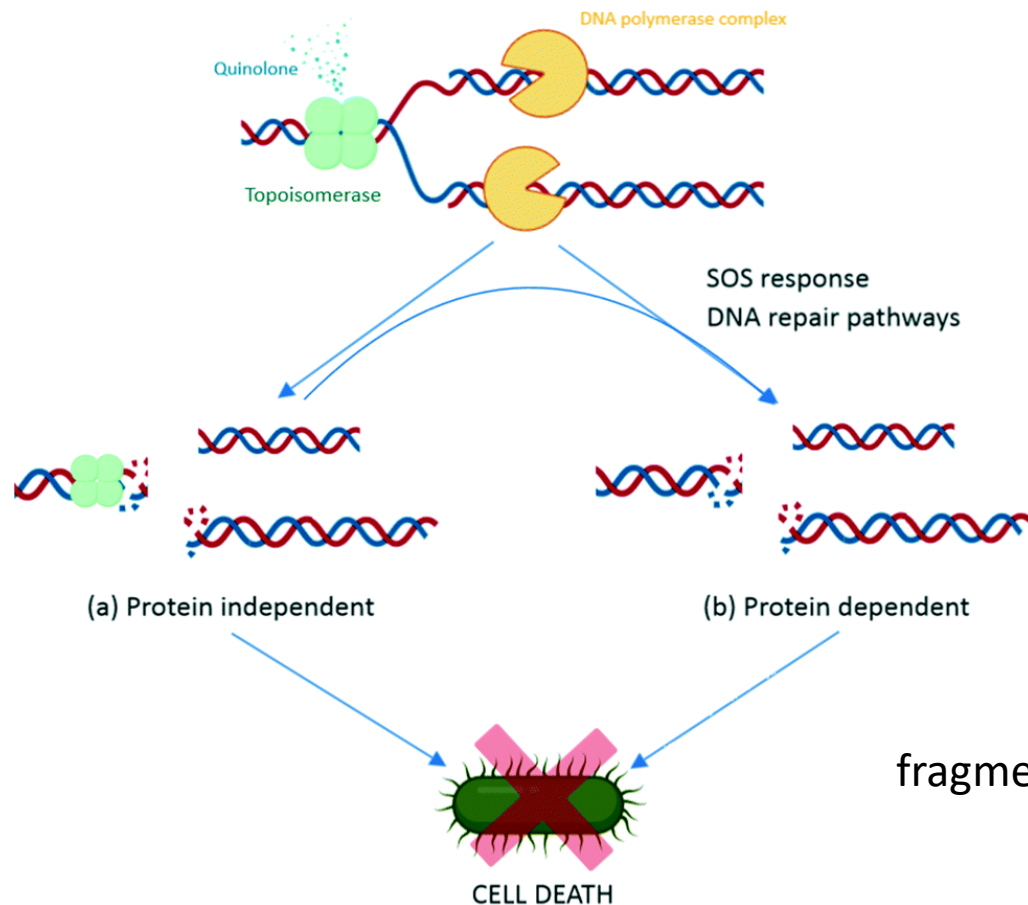
Mécanismes d'action  
et résistance

# Mécanisme d'action



# Mécanisme d'action

- Inhibition de la synthèse d'ADN par inh° de l'action des topoisomérases



- **ADN gyrase (topoisomerase II)**

- 2 sous-unités Gyr A et Gyr B

- Permet le surenroulement négatif de la molécule d'ADN au moment de la réplication

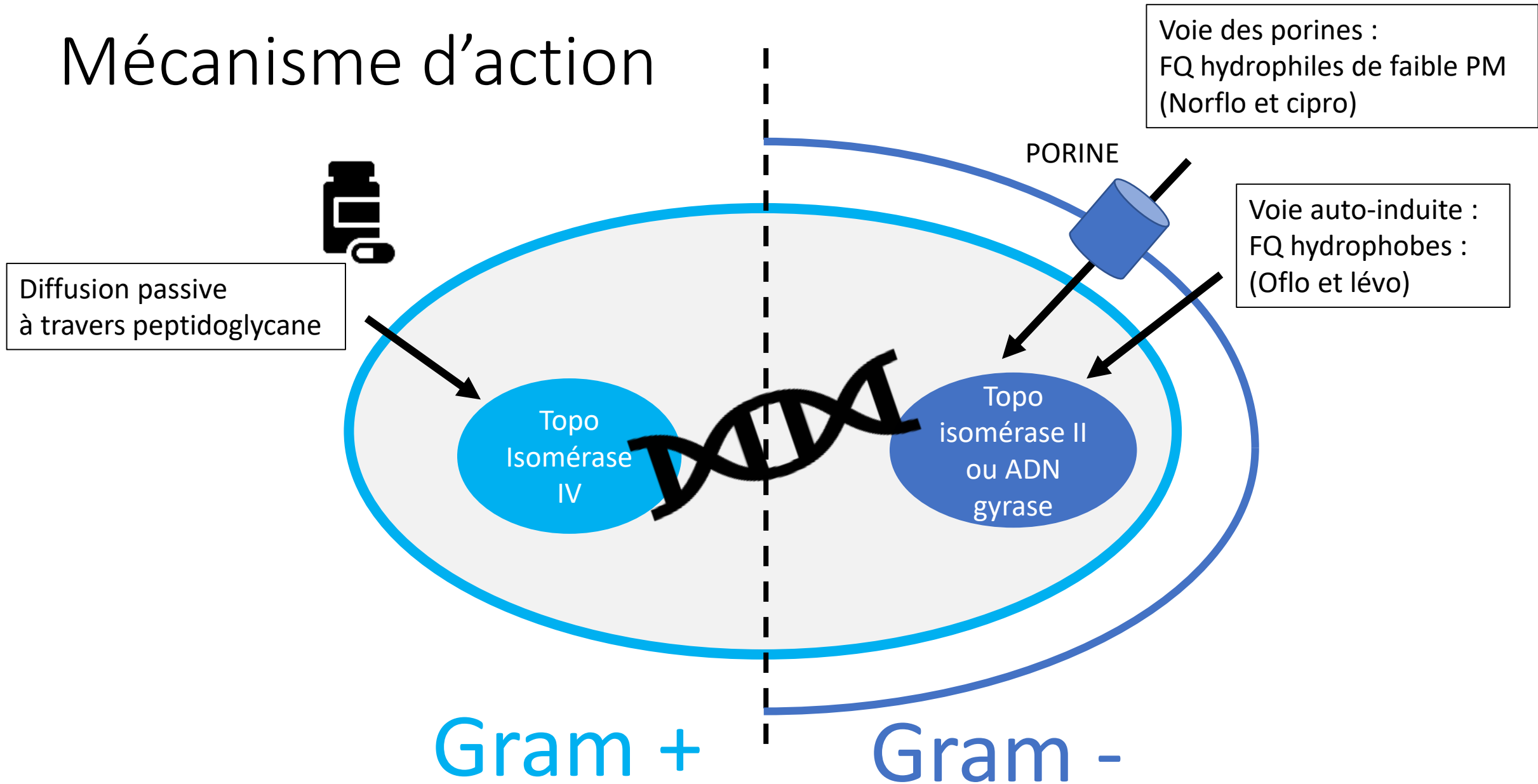
- **Topoisomerase IV**

- 2 sous-unités Par C et Par E

- Détache les structure de l'ADN nouvellement synthétisé

fragmentation de la chaîne d'ADN = Mort cellulaire = **Bactéricidie intense**

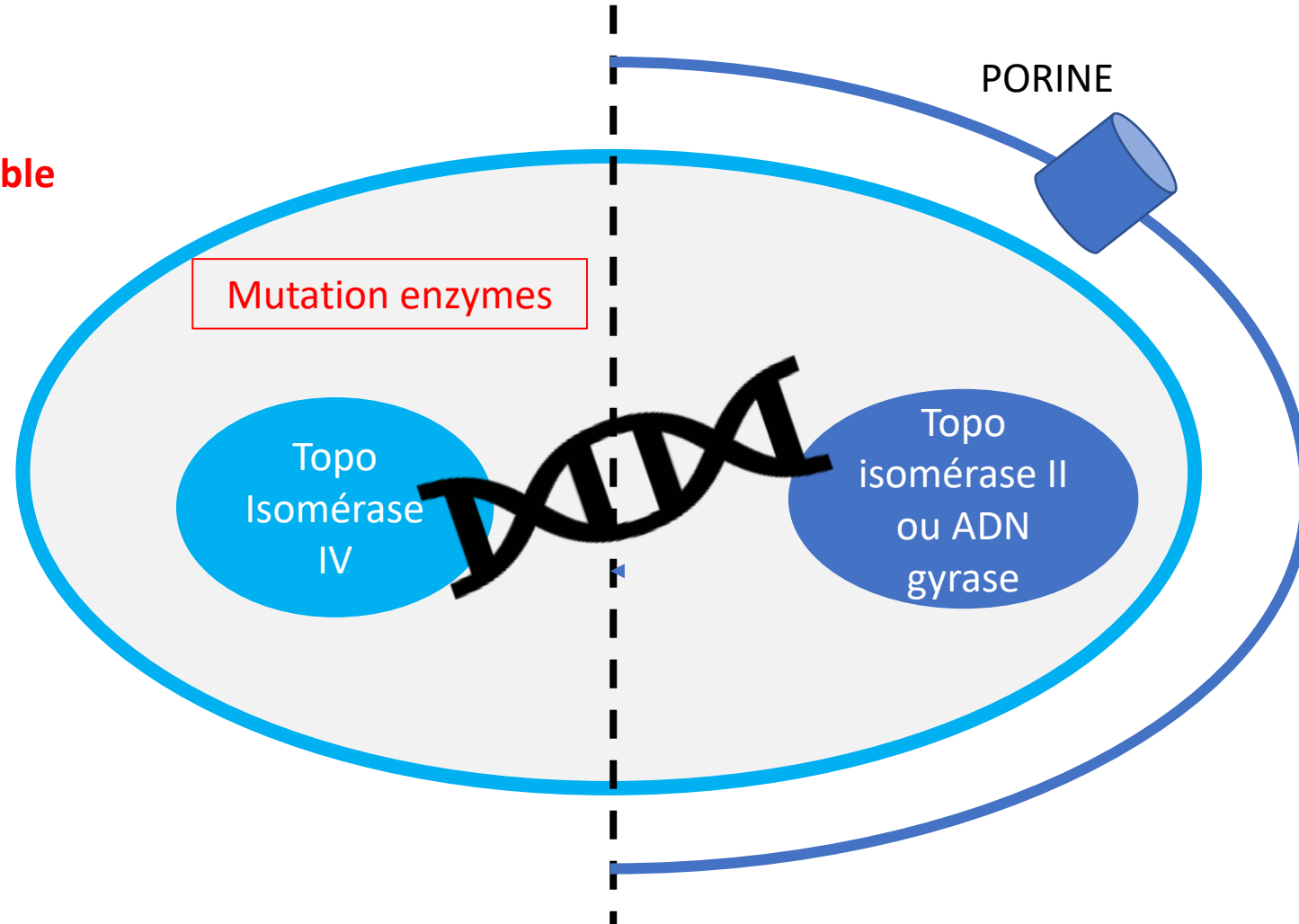
# Mécanisme d'action



# Mécanismes de résistance

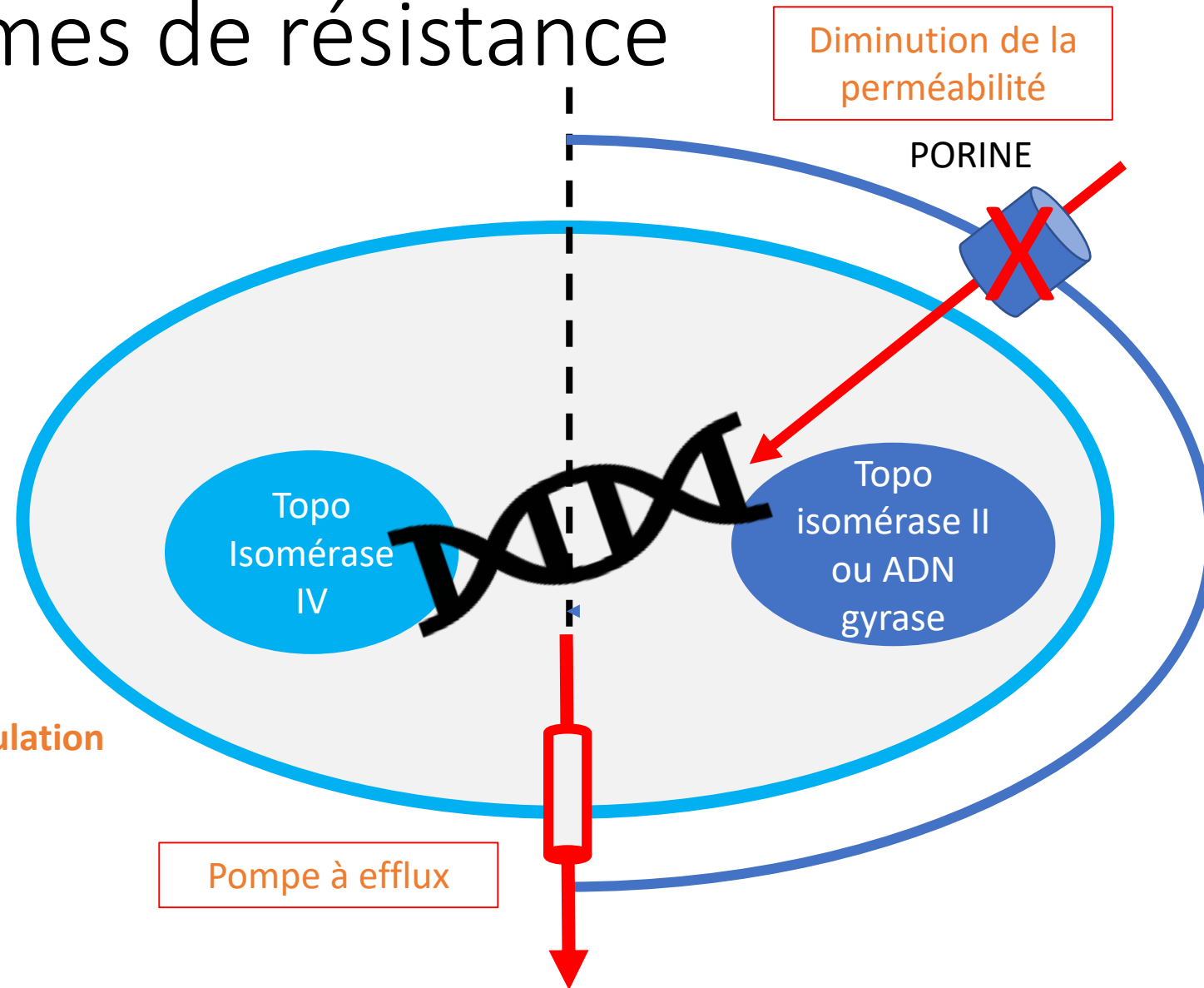
1

Mutation de la cible





# Mécanismes de résistance



2

Défaut d'accumulation

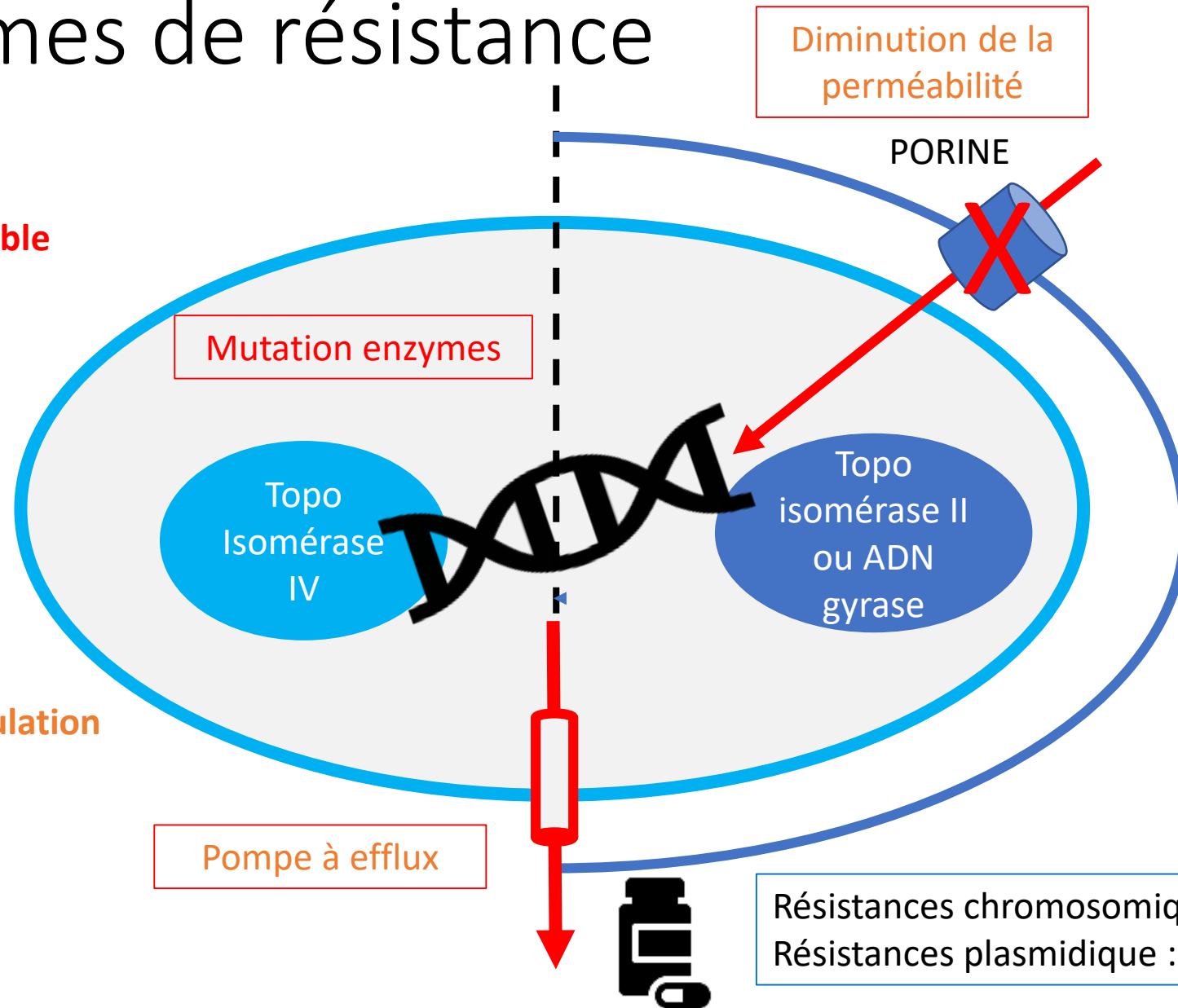
Diminution de la perméabilité

PORINE

Pompe à efflux

# Mécanismes de résistance

**1** Mutation de la cible



**2** Défaut d'accumulation

Résistances chromosomiques : + fréquentes  
Résistances plasmidique : + récentes

# Mécanismes par mutations chromosomiques



1

- **Mutation de la cible :**

gyrA de l'ADN-gyrase (Gram-) et parC de la topoisomérase IV (Gram+), parfois gyrB, parE  
**Accumulation de mutations => haut niveau de R**

2

- **Imperméabilité de la paroi :**

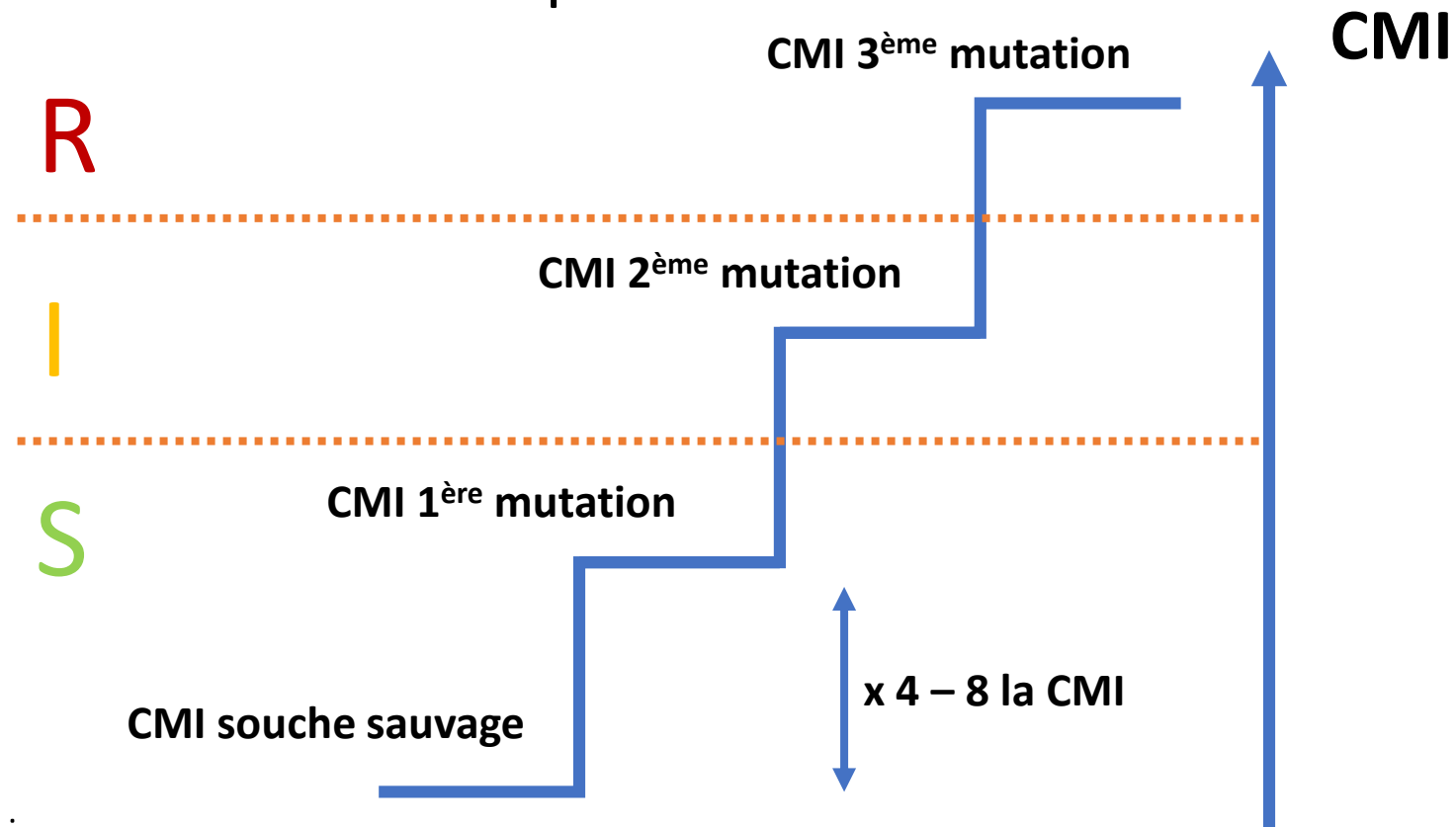
Réduction de l'expression du gène codant pour les porines (GN),  
**Résistance de bas niveau**

- **Surexpression d'une pompe à efflux :**

Réduction de la concentration d'ATB intra bactérienne (GN)  
**Résistance de bas niveau, mais à plusieurs ATB**

# Résistance chromosomique en « pallier »

- Mutation en série sur les topoisomérases



Resistance clinique  
= association de plusieurs mutations

# Mutation de la cible

Amikacine (D)	S	
Netilmicine (D)	S	
Triméthoprime sulfaméthoxazole (D)	R	
Acide nalidixique (D)	R	
Norfloxacine (D)	R	
Ciprofloxacine (D)	S	
Fosfomycine (D)	S	

2 Mutations GyrA  
+ 1 mutation parC

Gentamicine (D)	R	
Amikacine (D)	S	
Netilmicine (D)	S	
Triméthoprime sulfaméthoxazole (D)	R	
Acide nalidixique (D)	R	
Norfloxacine (D)	S	
Ciprofloxacine (D)	S	
Fosfomycine (D)	S	

Mutation GyrA

1. Escherichia coli

	1
Ampicilline 10 µg	S
Amoxicilline/acide clavulanique	S
Ticarcilline	S
Pipér/tazobactam	S
Mécillinam	S
Céfalexine	S
Céfoxitine	S
Céfotaxime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Triméthoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Norfloxacine	S
Ciprofloxacine	S
Fosfomycine	S
Nitrofurantoïne (Cystite)	S

Phénotype sauvage

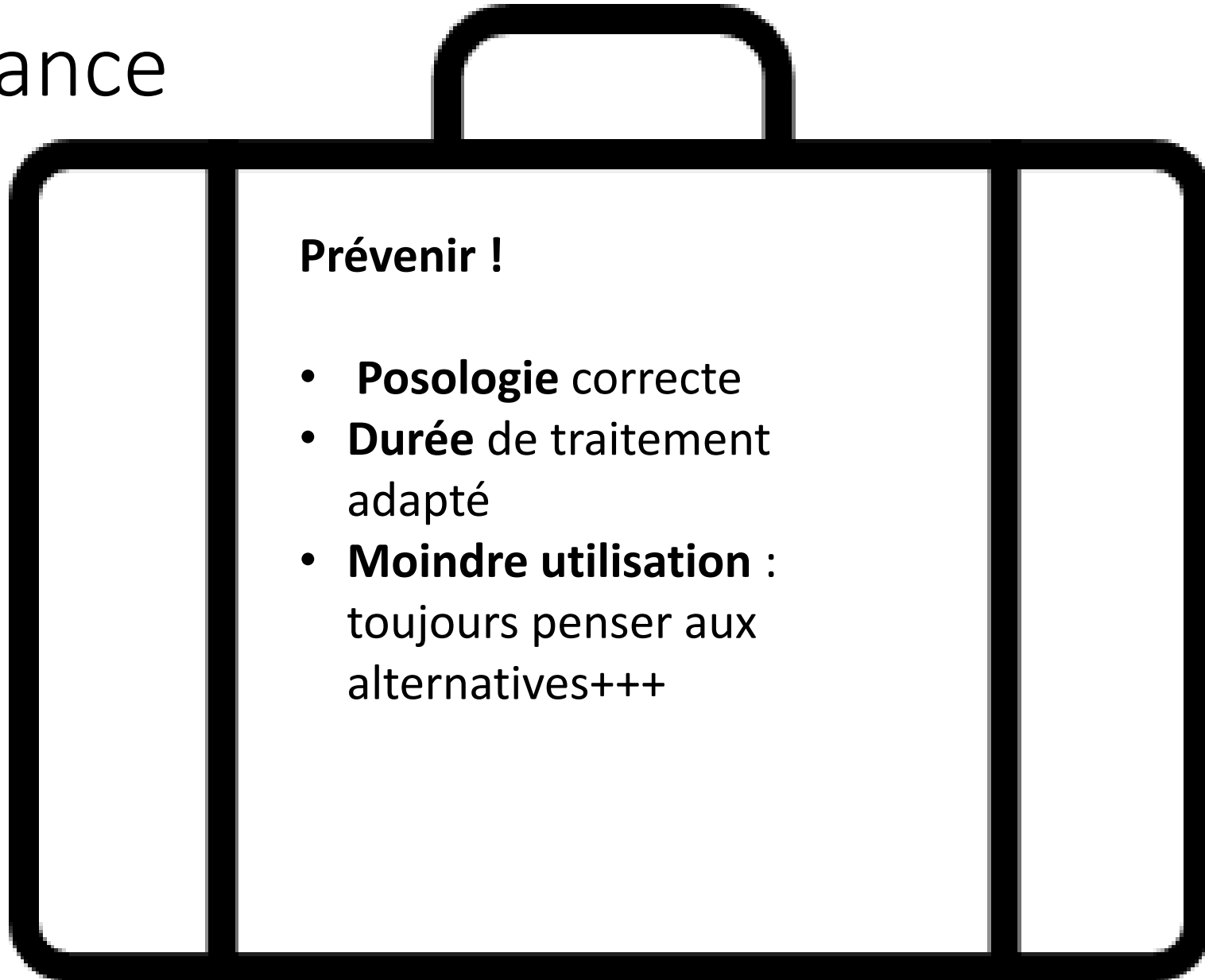
# Mécanismes de résistance plasmidiques

- Plus **récents**
- Chez bacilles à Gram négatif
- Bas niveau de R
- Facilite la sélection des mutants R par FQ et augmente l'effet des mutations
- **Transférable horizontalement entre bactéries**

# CASFM 2021

- **Entérobactérie (hors salmonelle) :**
  - R ciprofloxacin → R **croisée à toutes** les FQ
  - S ciprofloxacin → Tester chaque FQ
- **Acinetobacter :**
  - R aux FQ = R **croisée à toutes** les FQ  
(mais niveau d'expression variable pour chaque molécule)
- **Staphylocoques :**
  - S norfloxacin → I ciprofloxacin et I lévofloxacin et S moxifloxacin
  - R norfloxacin → Tester chaque FQ
  - R lévofloxacin ou moxifloxacin → R **croisée à toutes** les fluoroquinolones.

# Résistance







# Spectre

# Spectre

1

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**

Entérobactéries (infections urinaires)

2

**Fluoroquinolones 2<sup>ème</sup> génération :**

staphylococcus aureus et SCN

Pseudomonas aeruginosa

Intracellulaires

3

**Fluoroquinolones 3<sup>ème</sup> génération :**

Streptococcus

Bacteroides fragilis

M. tuberculosis

# Gram -

- **Entérobactéries**

- E. coli,
- Klebsiella,
- Proteus, Providencia,
- Enterobacter, Serratia,
- Salmonella, Shigella, Yersinia,

+

- **Haemophilus influenzae**
- **Helicobacter, Campylobacter**
- **Brucella, Pasteurella**
- **Bordetella pertussis**
- **Neisseria meningitis et gonorrhoeae,**
- **Moraxella catarrhalis**
- **Acinetobacter spp**
- **Pseudomonas aeruginosa**

# Gram +

2

- **Staphylocoques**

- SAMS, SCN

- **B. anthracis**

- **Anaérobies**

- Propionibacterium acnes

3

Récupèrent:

- **Streptocoques** (S. pneumoniae ++)
- **Entérocoque faecalis** I ou S
- **Entérocoque faecium** I
- Certains **anaérobies**
  - Clostridium perfringens S
  - Fusobacterium S
  - Peptostreptococcus S
  - B. fragilis I ou S
  - Prevotella I ou S

# Et n'oublions pas

- **Intracellulaires ++**

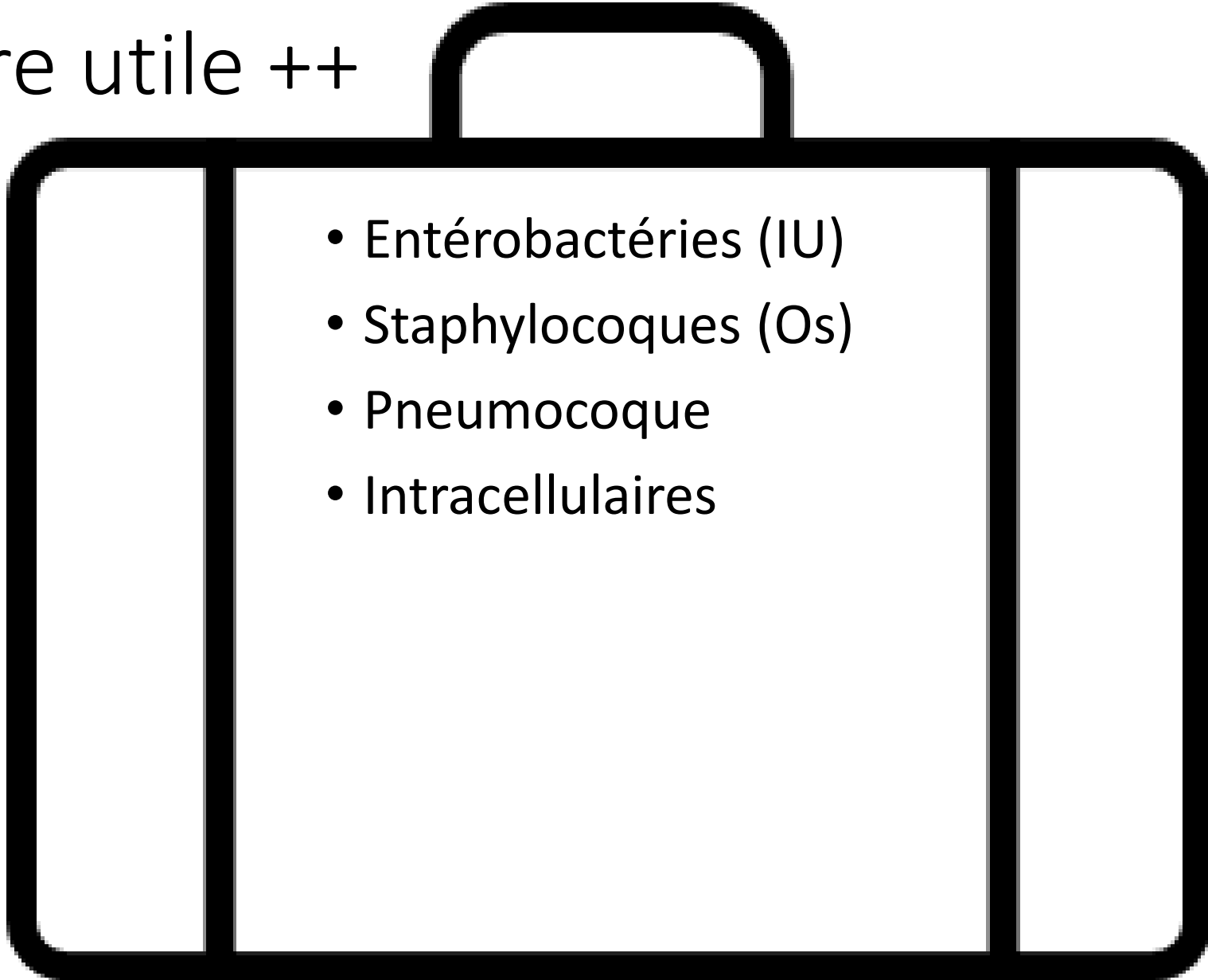
- L. pneumophila,
- Mycoplasmes,
- Chlamydia spp.,
- Coxiella burnetii

- **Mycobactéries:**

- M. tuberculosis (Moxiflo ++)
- Certaines mycobactéries atypiques (Cipro ++)

- **Francisella tularensis**

Spectre utile ++

- 
- Entérobactéries (IU)
  - Staphylocoques (Os)
  - Pneumocoque
  - Intracellulaires



# Le « trou » des fluoroquinolones

- *Listeria*
- SAMR (90%)
- *Nocardia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*



EI



# Effets indésirables

## - SNC :

- Céphalées (6 –9%)
- Vertiges (3 –5%)
- Confusion / Psychose

## - Dermatologique :

- Photo-toxicité (fqt)
  - Erythème diffus sur les zones photo-exposées «coup de soleil»
- Photo-allergie (rare)
  - Eczéma sur les zones photo-exposées
  - Exposition préalable ++

## - Cardiovasculaire

- Allongement du QT : risque de bradycardie, torsade de pointe  
Alerte moxifloxacine (2008)
- Anévrisme et de dissection aortique (2018)



# Effets indésirables

## - 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>Théophylline [et par extrapolation aminophylline]</b>	<b>Avec la ciprofloxacine et la norfloxacine :</b> Augmentation de la théophyllinémie avec	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
	risque de surdosage [diminution du métabolisme de la théophylline].		
+ <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].

# Effets indésirables



## Prudence

- Personnes âgées
- Insuffisance rénale
- Association avec corticoïdes
- Grossesse (privilégier ciproflo)
- Enfant en période de croissance



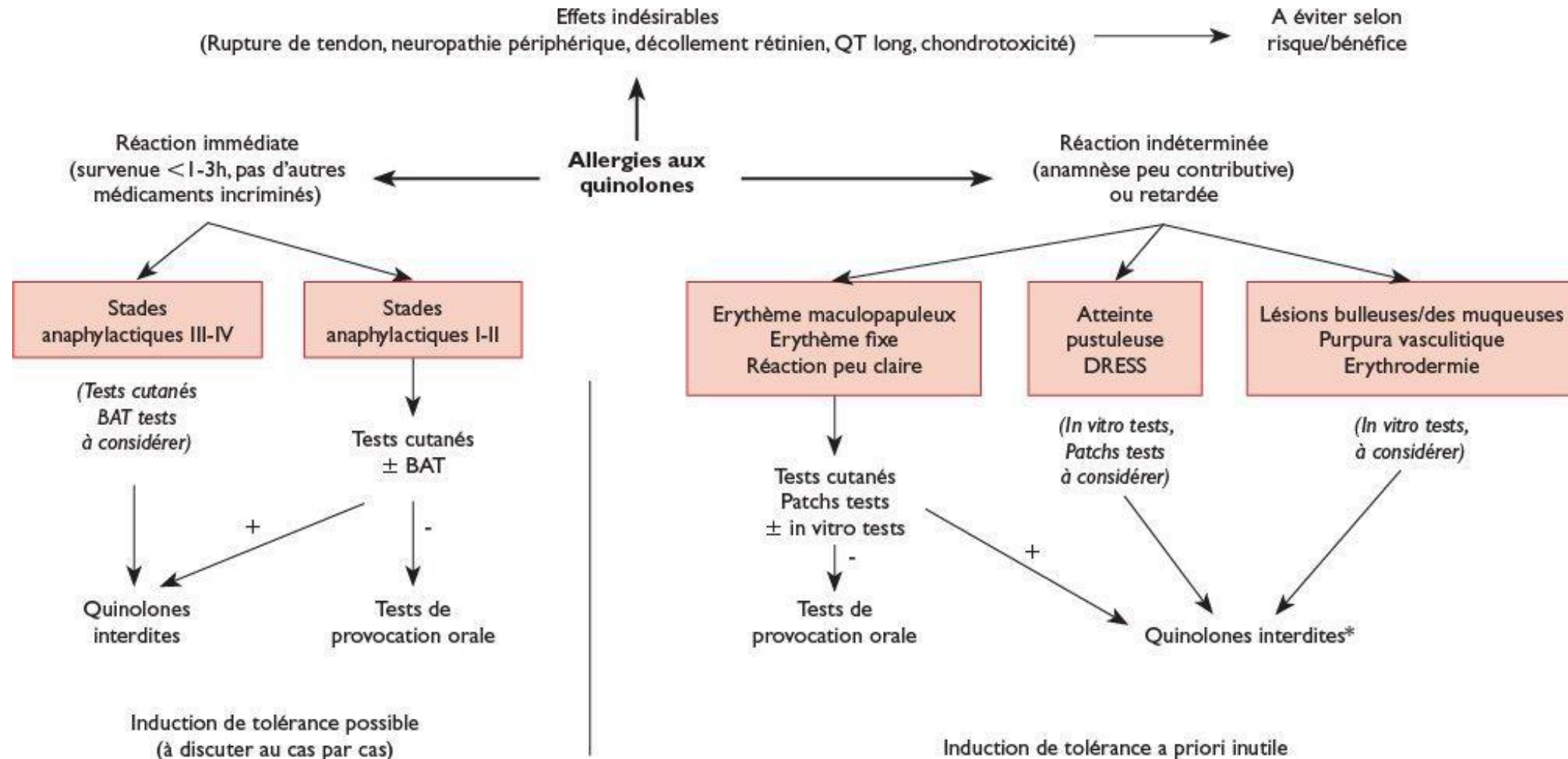
## CI

- Déficit en G6PD (Risque d'hémolyse)
- ATD Allergie
- Tendinopathie

## EN PRATIQUE

- **Grossesse :**
  - **Dans la cystite aiguë et la colonisation urinaire gravidique :**
    - Les fluoroquinolones n'ont plus leur place dans ces indications (chez la femme enceinte comme en dehors de la grossesse (**HAS**)).
    - Traiter une femme enceinte : [cliquez ici](#).
  
  - **Dans les autres indications, par voie orale ou injectable :**
    - La **ciprofloxacin**e est la fluoroquinolone de 1ère intention quel que soit le terme de la grossesse.
    - Si cette option n'est pas adaptée, la **lévofloxacin**e ou l'**ofloxacin**e peuvent être utilisées en 2ème intention quel que soit le terme de la grossesse.
    - Pour les autres fluoroquinolones consulter leur fiche : **loméfloxacin**e, **moxifloxacin**e, **norfloxacin**e.
  
  - **Par voie oculaire ou auriculaire :**
    - La **ciprofloxacin**e, la **norfloxacin**e ou l'**ofloxacin**e peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.
  
- **Allaitement :**
  - **Par voie orale ou injectable**
    - Au vu des données disponibles, l'utilisation des fluoroquinolones suivantes est envisageable chez une femme qui allaite (ordre alphabétique) : **ciprofloxacin**e, **norfloxacin**e en traitement de 3 jours, **ofloxacin**e.
    - Pour les autres fluoroquinolones, il est préférable d'éviter d'allaiter.
  
  - **Par voie oculaire ou auriculaire**
    - L'utilisation de la **ciprofloxacin**e, de la **norfloxacin**e ou de l'**ofloxacin**e est possible en cours d'allaitement.

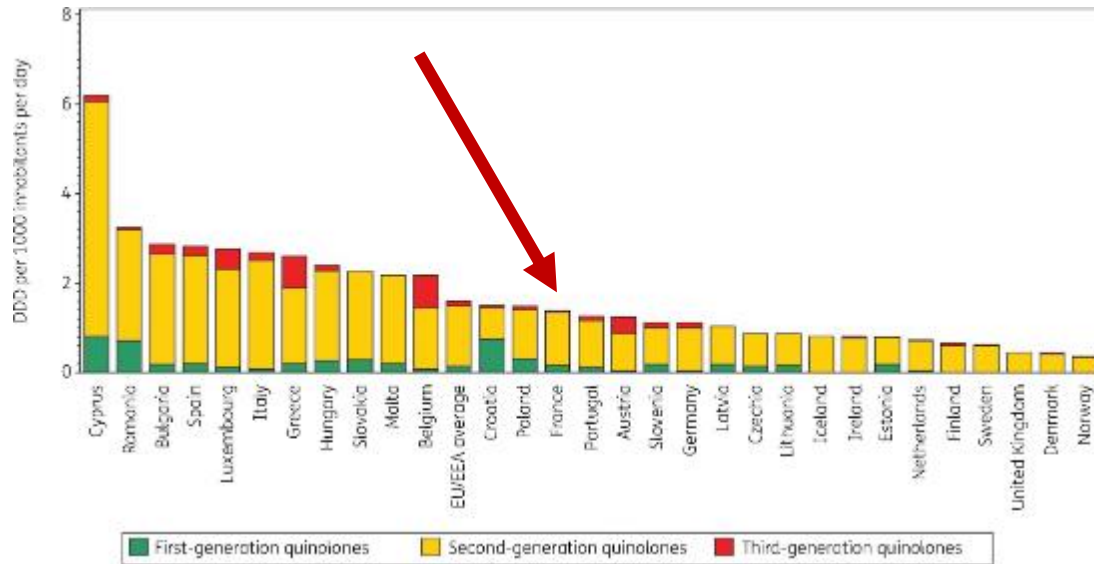
# Risque allergique



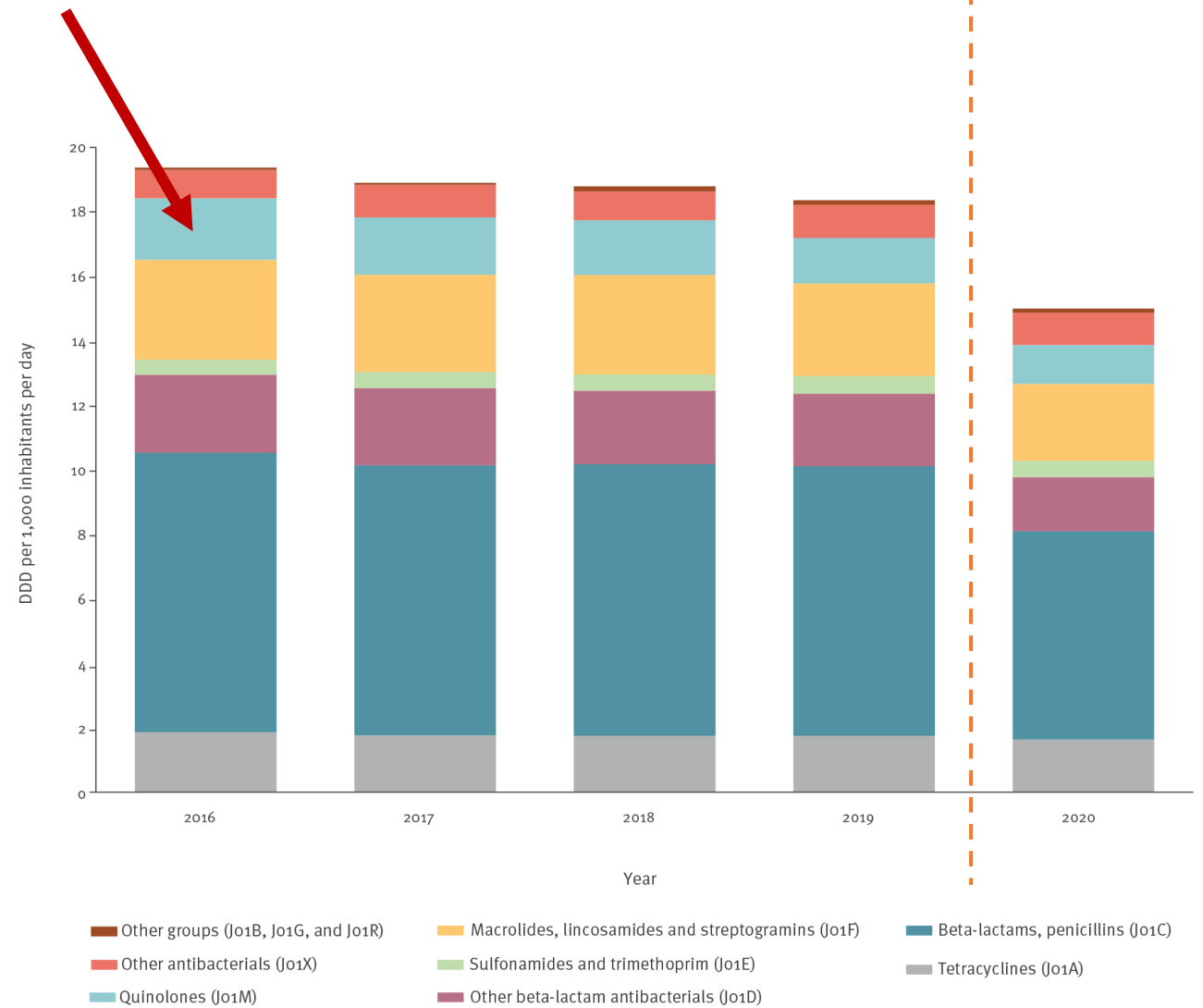


En pratique

# Consumption ?



Consumption of **quinolones** in the community, expressed in DDD per 1000 inhabitants per day, 30 EU/EEA countries, 2017.



Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, population-weighted mean, by ATC group, 29 EU/EEA countries, 2016-2020

# Indications

- **IU** → Pyélonéphrite ambulatoire **UNIQUEMENT**  
! Eviter si prise dans les 6 derniers mois, R de bas niveau
- **Infections osseuses** → Sur documentation  
! Jamais de monothérapie sur SA
- **Légionellose** → Si grave et/ou immunodéprimé (mono ou bithérapie)  
! non grave = Macrolide
- **Neutropénie fébrile** → Ambulatoire **UNIQUEMENT** (score MAC > à 21)
- **Pneumonies aiguës communautaires** → Pas en première intention !
- **Diarrhées aigue bactérienne** → *Shigelle, salmonelle, campylobacter, yersinia*  
! Campylobacter jejuni, Clostridium difficile = R aux FQ  
! Retour d'Asie = privilégier Azithromycine
- **Fièvre typhoïde** → traitement empirique = ceftriaxone, azithromycine, FQ?  
! Sur documentation si retour d'asie
- **Infections intra-abdominales** → Sur documentation  
! rajouter anti-anaérobie

# Durées de traitement



Infectious Diseases Now  
Volume 51, Issue 2, March 2021, Pages 114-139



Guidelines

Anti-infectious treatment duration: The SPILF  
and GPIIP French guidelines and  
recommendations

Durées des traitements anti-infectieux.  
Recommandations françaises SPILF et GPIIP

R. Gauzit <sup>a</sup> ✉, B. Castan <sup>b</sup>, E. Bonnet <sup>c</sup>, J.P. Bru <sup>d</sup>, R. Cohen <sup>e</sup>, S. Diamantis <sup>f</sup>, A. Faye <sup>g</sup>, H. Hitoto <sup>h</sup>, N. Issa <sup>i</sup>, D.  
Lebeaux <sup>j, k</sup>, P. Lesprit <sup>l</sup>, L. Maulin <sup>m</sup>, D. Poitreaud <sup>n</sup>, J. Raymond <sup>o</sup>, C. Strady <sup>p</sup>, E. Varon <sup>q</sup>, R. Verdon <sup>r, s</sup>, F. Vuotto <sup>t</sup> ...  
J.P. Stahl <sup>v</sup>



# Posologies

## ANNEXE 7

### A. Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

Les concentrations critiques européennes (CA-SFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes; des alternatives posologiques aboutissant à une exposition identique à l'antibiotique sont acceptables.

Ce tableau ne doit pas être considéré comme une recommandation posologique dans la pratique clinique et ne remplace pas les recommandations posologiques locales ou nationales spécifiques. Cependant, si les pratiques nationales diffèrent de manière significative de celles énumérées ci-dessous, les valeurs critiques d'EUCAST peuvent ne pas être valides. Les situations où des posologies inférieures d'antibiotique sont administrés en standard ou à forte dose doivent être discutées localement ou régionalement. Ces posologies standards et fortes sont définies pour un adulte de poids standard, sans insuffisance rénale ou hépatique. Les règles d'adaptation posologiques doivent s'appliquer le cas échéant.

S

SFE

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacin	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloracine	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofoxacin	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV		
Moxifloxacin	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-		
Norfloxacine		-	0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé)	
Ofloxacine	0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV	0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV		

# Ne pas prescrire une Fluoroquinolone

- En traitement empirique (sauf pyélonéphrite ambulatoire, neutropénie fébrile ambulatoire)
- Si prise de quinolone dans les 6 derniers mois
- R de bas niveau (EB)
- Si un autre antibiotique peut être utilisé
- A une posologie inférieure à celle recommandée
- Pour une durée inférieure à celle recommandée





# Résistances

# Résistances E. Coli

2019

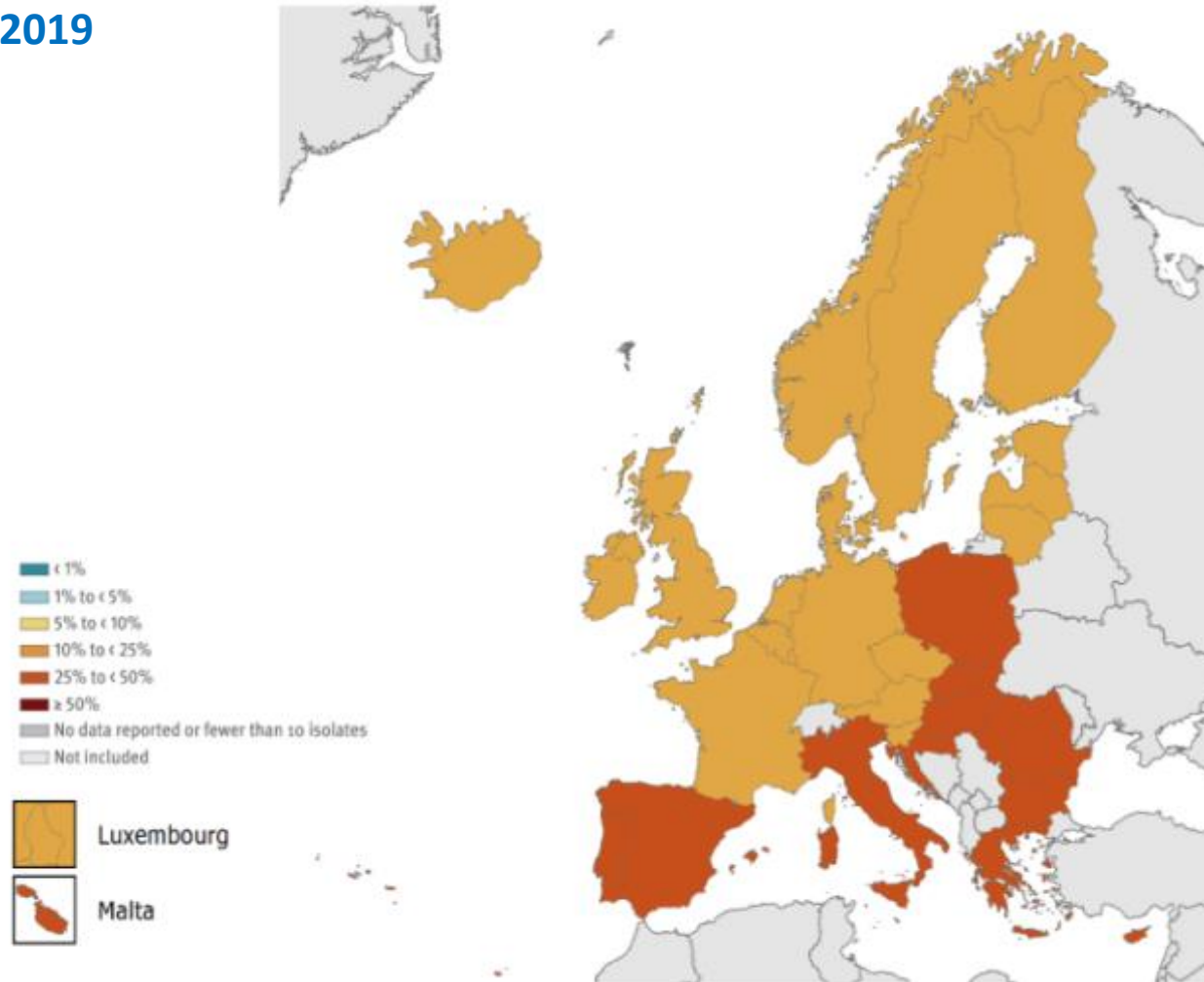


Figure 1. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones (ciprofloxacin or/and levofloxacin or/and ofloxacin), by country, EU/EEA, 2019

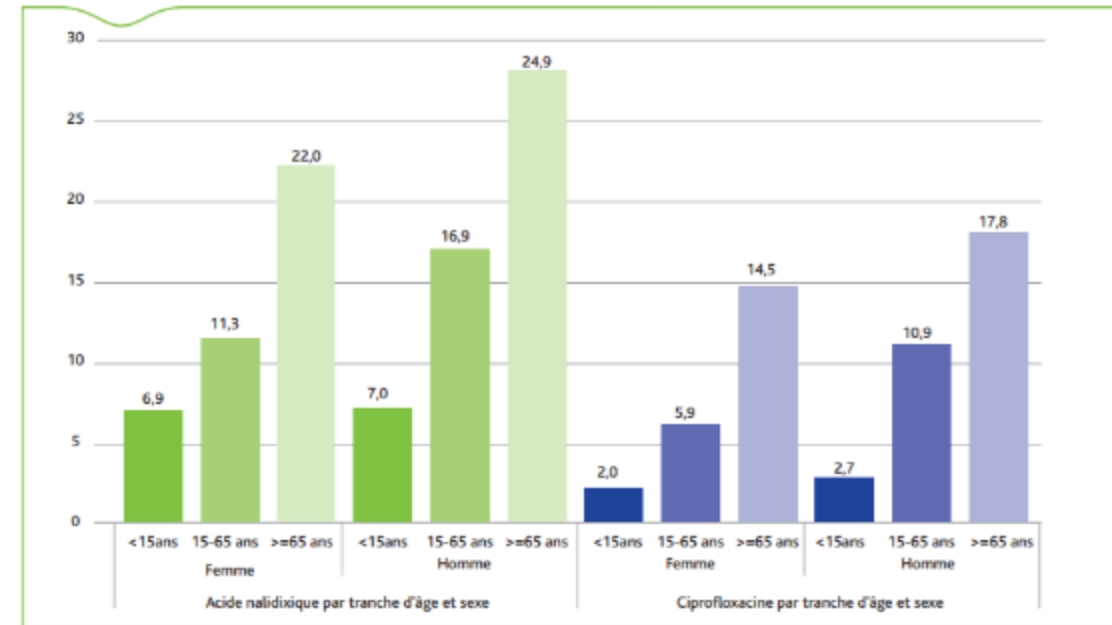


Figure 4. Résistance (I+R, %) aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli* selon le sexe et les tranches d'âge

# Résistances acquises

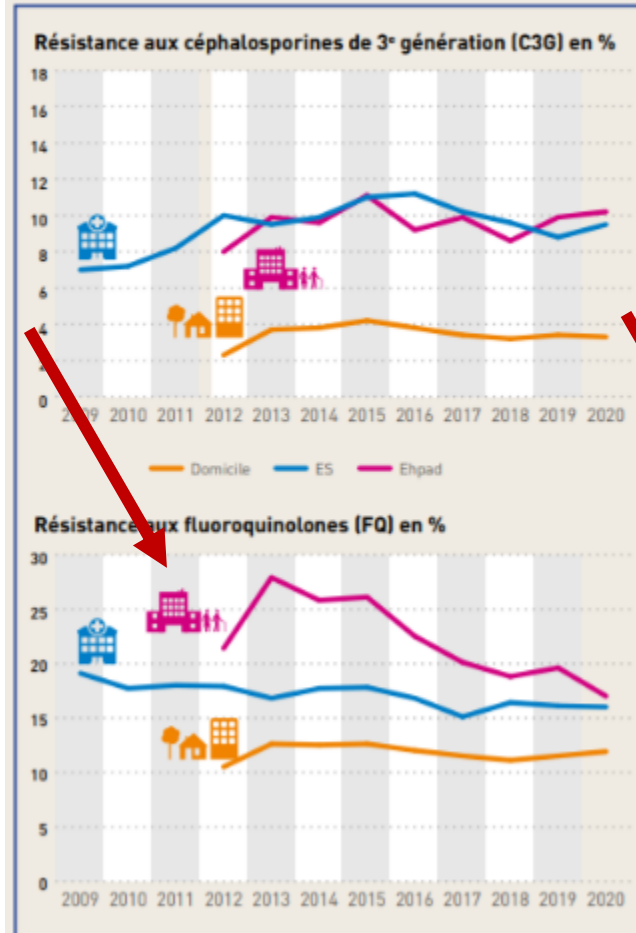
Rapport d'activité ONERBA

2018

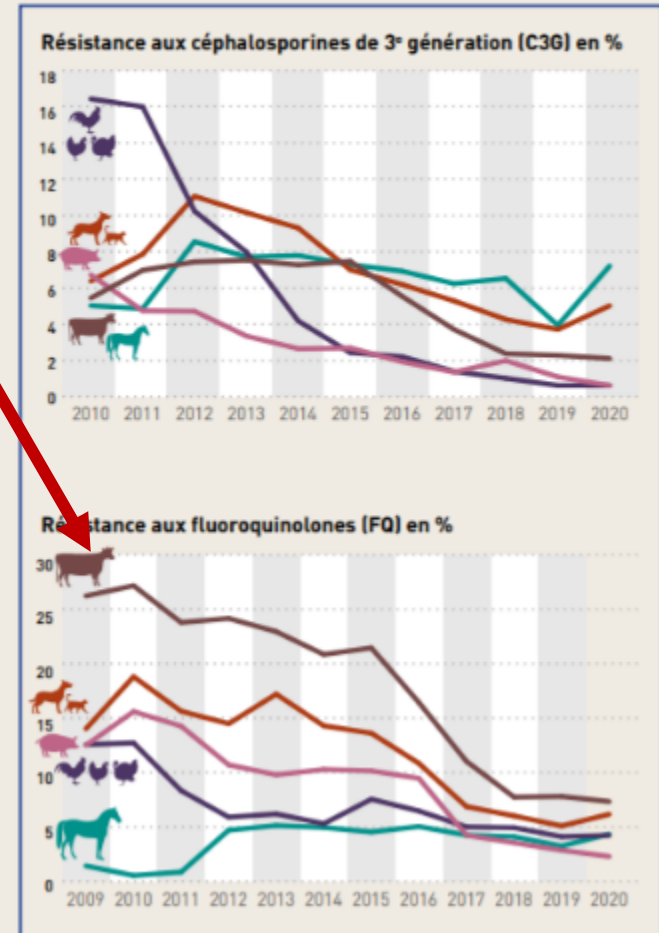
SAMS	5%
SARM	communautaire <5% nosocomial 90%
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<3%
K. pneumoniae	24%
P. mirabilis	13%
K.aerogenes	6%
E. cloacae	22%
S. marcesens	6%
<b>E. coli</b>	<b>Hôpital 13%</b> <b>Ville 11%</b> <b>EPAHD 19%</b>
Haemophilus influenzae	
Neisseria gonorrhoeae	35%
Neisseria meningitidis	ND
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	<b>17%</b>
Acinetobacter baumannii	40-60%
Campylobacter jejuni	42%
Campylobacter coli	71%
Legionella pneumophila	ND
Mycoplasmes	ND
Chlamydofila	ND
Bactéries anaérobies	ND
Mycobacterium tuberculosis	ND

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

Chez l'humain

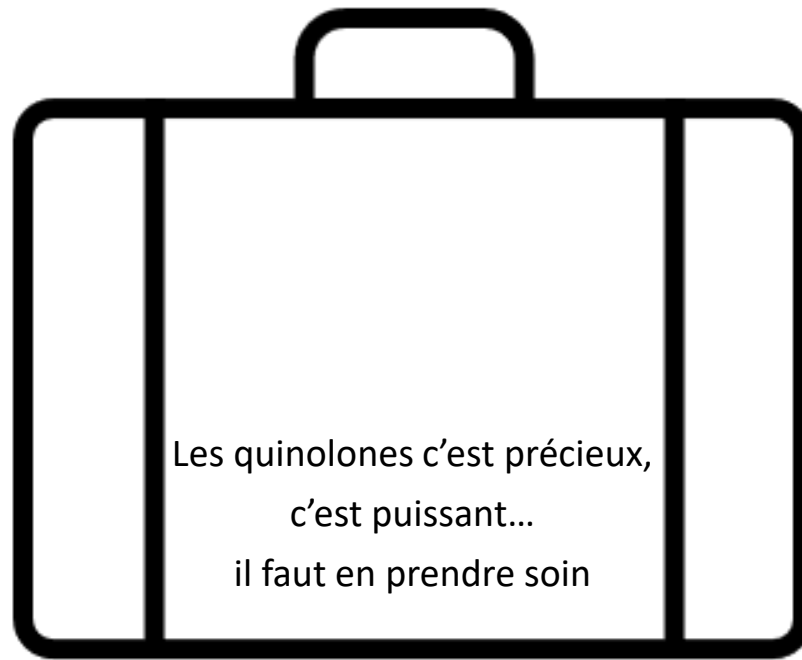


Chez l'animal



Conclusion

CCI°



À conserver pour les utilisations où elles sont essentielles

- Infections ostéo-articulaires documentées
- Relais PO du *Pseudomonas aeruginosa* documenté
- Relais PO des entérobactérie en l'absence de possibilité de COTRIMOXAZOLE ou de beta-lactamines
- Légionellose grave
- Neutropénie fébrile
- Infections urinaires tissulaires

Merci pour votre attention





# La charte

Aussi, il faut :

- éviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ;
- ne pas prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient, et tenir compte des antécédents de traitement par FQ, avec prise en compte d'une prescription antérieure d'une FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication de prescription (facteur important d'isolement de souche résistante) ;
- choisir la FQ la plus active sur la bactérie isolée ou présumée responsable de l'infection ;
- choisir la FQ qui a la pharmacocinétique la plus adéquate au site de l'infection ;
- respecter la posologie recommandée de la FQ car elle permet d'obtenir les objectifs PK/PD requis.

Ceci est difficile pour les bactéries appartenant aux espèces les moins sensibles (CMI proches de la concentration critique inférieure) ou ayant déjà un premier niveau de résistance ;

- associer à deuxième antibiotique (dans le but théorique d'élargir le spectre principalement, d'obtenir une synergie et de renforcer la bactéricidie, et de diminuer le risque d'émergence de souches bactériennes résistantes),
- utiliser de « fortes » posologies pour les espèces moins sensibles (ex : *P. aeruginosa*, *S. aureus*) ou les souches ayant acquis une résistance de premier niveau aux FQ. Il faut donc dépister les premiers niveaux de résistance à l'antibiogramme ;
- respecter la durée de traitement recommandée quand elles sont établies.

**Au total, le choix dépend à la fois des règles de prescription précédemment énoncées, et de la balance bénéfice/risque qui peut amener à ne pas choisir la FQ les plus performante selon les données précliniques.**

Fluoroquinolones <i>Enterobacterales</i> (à l'exception du genre <i>Salmonella</i> )	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
À l'exception du genre <i>Salmonella</i> , toute souche de la famille des <i>Enterobacterales</i> catégorisée résistante à la ciprofloxacine doit également être catégorisée résistante vis-à-vis de toutes les autres fluoroquinolones ; pour les souches non résistantes à la ciprofloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque (EUCAST expert rules v. 3.2). Les résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes <i>gyrA</i> ou <i>gyrB</i> plus <i>parC</i> . Exceptionnellement, la production de l'enzyme AAC(6')-Ib-cr peut affecter la ciprofloxacine sans altérer la lévofloxacine, mais les concentrations et diamètres critiques actuels ne permettent pas de détecter cette différence.								
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA			NA	NA		1/A. Le disque de péfloxacin à 5 µg utilisé pour le dépistage de la résistance aux fluoroquinolones chez <i>Salmonella</i> spp. peut également être utilisé pour la détection des bas niveaux de résistance aux fluoroquinolones des entérobactéries suivantes : <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , et <i>Shigella</i> spp. Si le diamètre autour du disque de péfloxacin est ≥ 24 mm, les souches sont dépourvues de mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Si le diamètre autour du disque de péfloxacin est < 24 mm et que les autres fluoroquinolones testées sont catégorisées « sensibles à dose 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. La méthode par diffusion n'a pas encore été développée pour cette molécule : réaliser le test par la mesure de la CMI.
Ciprofloxacine	0,25	0,5	0,5	5	25	22	22-24	
Péfloxacin (dépistage) <sup>1</sup> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , et <i>Shigella</i> spp.	NA	NA		5	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Délafloxacine, <i>E. coli</i>	0,125	0,125			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Lévofloxacine	0,5	1		5	23	19		
Moxifloxacine	0,25	0,25		5	22	22		
Norfloxacine (infections urinaires non compliquées uniquement)	0,5	0,5		10	22	22		
Ofloxacine	0,25	0,5		5	24	22		

V1.0 Avril 2021

43

*Enterobacterales*

V1.0 Avril 2021

54

*Acinetobacter* spp.

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.								
Ciprofloxacine	<del>0,06</del> 0,001	1		5	50	21		
Lévofloxacine	0,5	1		5	23	20		



Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 ^	Note^		A. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à forte posologie à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine et sensibles à la moxifloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, chaque fluoroquinolone doit être testée individuellement et rendue telle qu'elle est catégorisée. Mais une souche résistante à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine doit être répondeuse résistante à toutes les fluoroquinolones.
Ciprofloxacine <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50^	21^		
Ciprofloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,001	1		5	50^	24^		
Lévofloxacine <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50^	22^		
Lévofloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,001	1		5	50^	24^		
Moxifloxacine <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25^	25^		
Moxifloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,25	0,25		5	28^	28^		
Ofloxacine <i>S. aureus</i>	0,001	†		5	50^	20^		
Ofloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,001	†		5	50^	24^		
Délafloxacine <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			.	.		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	12 ^	12 ^		A. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, chaque fluoroquinolone doit être testée individuellement. <b>1. La résistance à la moxifloxacine peut être déterminée par le disque de norfloxacine. Une CMI égale ou inférieure à l'E-COFF (1 mg/L) témoigne de l'absence de résistance à la moxifloxacine.</b>
Lévofloxacine (cystites non compliquées et prostatites)	4	4		5	15	15		
Moxifloxacine <sup>1</sup>	-	-			.	.		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)				10		10		A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est ≥ 10 mm, la souche peut être catégorisée sensible à forte exposition à la lévofloxacine et sensible à la moxifloxacine à posologie standard. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est inférieur à 10 mm, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine doivent être mesurées. Si la lévofloxacine est catégorisée sensible à forte posologie ou la moxifloxacine sensible, il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique.
Lévofloxacine	0,001	2		5	50 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>		
Moxifloxacine	0,5	0,5		5	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)	Note <sup>†‡</sup>	Note <sup>†‡</sup>		10	12 <sup>B, C</sup>	Note <sup>B, C</sup>		A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine. B. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est ≥ 12 mm, ou la CMI de la norfloxacine ≤ 16 mg/L, la souche peut être catégorisée sensible à forte exposition à la lévofloxacine et sensible à la moxifloxacine. C. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est inférieur à 12 mm ou si la CMI de la norfloxacine est supérieure à 16 mg/L, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine doivent être mesurées. Si la lévofloxacine est catégorisée sensible à forte exposition ou la moxifloxacine sensible, il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique. Si la lévofloxacine ou la moxifloxacine sont catégorisées sensibles, ces antibiotiques seront interprétés « sensibilité diminuée » avec la remarque « il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique ». Les concentrations critiques de la lévofloxacine sont valables à forte posologie uniquement.
Ciprofloxacine	-	-			-	-		
Lévofloxacine	0,001	2		5	50 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>		
Moxifloxacine	0,5	0,5		5	19 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>		
Délafloxacine	0,03	0,03			-	-		



# QUOFENIX

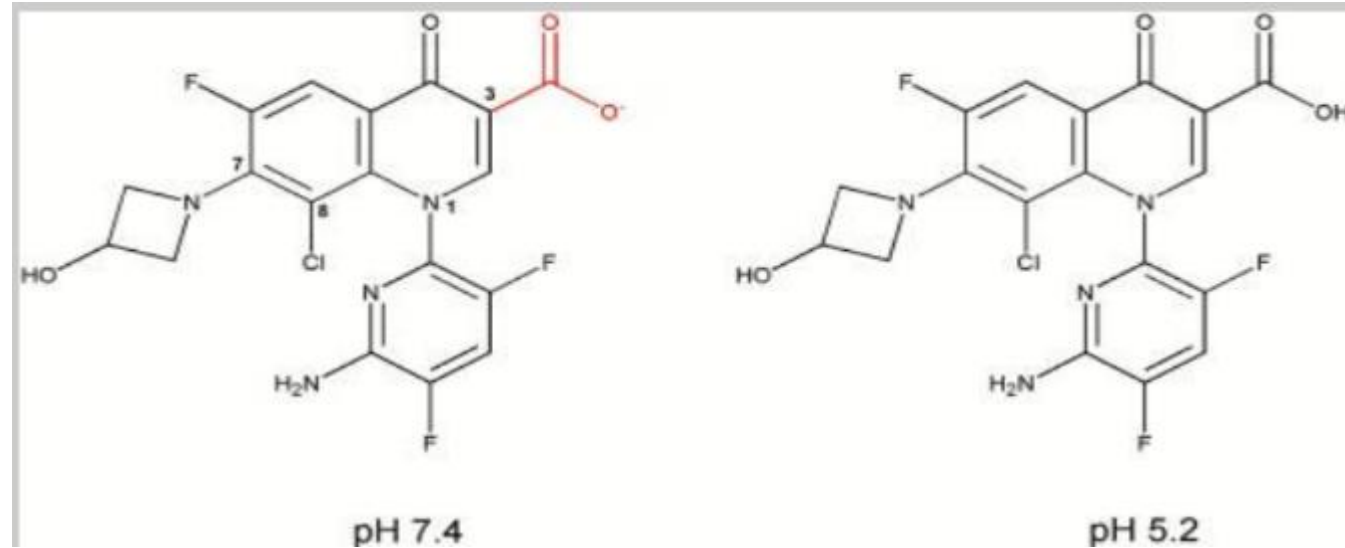


REFERENCEMENT  
DE LAFLOXACINE  
CAI octobre 2021



# Présentation

- Structure:



➤ Structure anionique à pH physiologique permet une activité renforcée en milieu acide, caractéristiques des sites infectieux

- Double mécanisme d'action (sensibilité similaire):

- Inhibition de la topoisomerase IV
- Inhibition de l'ADN Gyrase

# Indication

- infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en 1ere intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés
- Durée : 5-14 jours

# Pharmacocinétique

- Avantages connus des fluoroquinolones en termes de biodisponibilité et diffusion
  - Forme IV 300mg \*2/j : Equivalent forme orale 450mg\*2/ j
  - Demi vie 10-14h
  - Métabolisme urinaire et hépatique (environ 70-30% forme IV, 50-50 forme orale)
- Adaptation à la fonction rénale si  $Cl < 30$  l/min
- Pas d'adaptation pour les insuffisances hépatique ou patients agés
- CI chez l'enfant et l'adolescent, grossesse, allaitement, allergie, ATCD tendinopathies



# Référencement sur l'hôpital?

- Pas d'intérêt dans IBAPTM
- Intéressant pour les infections à Staph meti R résistantes aux FQ
  - Dans l'os? Bonne diffusion du fait de sa classe

Mais hors AMM ...
- Quid de la résistance ?